

Charakterisierung der mikrovaskulären Reaktion mittels
Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren bei
Patienten im septischen Schock

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Veronika Gath

geboren am 17. Oktober 1981 in Bad Langensalza

Gutachter

- 1. Prof. Dr. G. Marx, Aachen**
- 2. Prof. Dr. U. Settmacher, Jena**
- 3. Prof. Dr. M. Bürke, Halle/Saale**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03. Januar 2012

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Abkürzungsverzeichnis

ACCP/SCCM	engl. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
APACHE	engl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
aPTT	engl. activated partial thromboplastin time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit [sec])
ATP	Adenosintriphosphat
AU	engl. Arbitrary Unit (beliebige Einheit)
BGA	Blutgasanalyse
Bili	Bilirubinkonzentration [$\mu\text{mol/l}$]
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex [kg/m^2])
CO_2	Kohlenstoffdioxid
COPD	engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung)
Crea	Serumcreatininspiegel [$\mu\text{mol/l}$]
CRP	C-reaktives Protein [mg/l]
engl.	englisch
FiO_2	inspiratorische Sauerstoffkonzentration [%]
Flow	mikrovaskulärer Blutfluss [AU]
GCS	engl. Glasgow Coma Scale
Hb	Hämoglobinkonzentration [mmol/l]
HCO_3	Standardbikarbonatkonzentration [mmol/l]
HF	Herzfrequenz [min^{-1}]
Hk	Hämatokritwert [%]
HZV	Herzzeitvolumen [l/min]
iNOS	engl. inducible Nitric Oxide Synthase (induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase)
KG	Körpergewicht
LDF	engl. Laser-Doppler Flowmetry (Laser-Doppler-Fluss-Verfahren)
LPS	Lipopolysaccharid
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]
NYHA	engl. New York Heart Association
O_2	Sauerstoff

O ₂ C [®]	engl. Oxygen to See [®]
OPS	engl. Orthogonal Polarization Spectral Imaging (Orthogonale Polarisationspektraldarstellung)
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck [kPa]
paO ₂ /FiO ₂	sog. Horovitz-Index (Synonym: Oxygenierungsindex nach Horovitz [mmHg]), Parameter für die Lungenfunktion
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck [kPa]
PCT	Procalcitonin [µg/l]
PiCCO	engl. Pulscontour Continous Cardiac Output, minimalinvasives hämodynamisches Überwachungsverfahren
piCO ₂	intestinaler Kohlenstoffdioxidpartialdruck [mmHg]
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck [kPa]
RR sys/dia	Blutdruck systolisch/diastolisch [mmHg]
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung [%]
SAPS	engl. Simplified Acute Physiology Score
ScO ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung [%]
SDF	engl. Sidestream-Darkfield-Imaging, mikroskopisches Verfahren, das die Darstellung der Mikrozirkulation mittels konzentrisch angeordneter, Licht-emittierender Dioden (LED) erlaubt
SIRS	engl. Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	engl. Sequential Organ Failure Assessment
Temp.	Temperatur [°C]
VKP	venöse Kompressionsplethysmographie
VLS	engl. Visible Light Spectroscopy (Weißlichtspektrometrie)
ZVD	zentralvenöser Druck [mmHg]
µHbO ₂	mikrovaskuläre Hämoglobinsauerstoffsättigung [%]

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einführung	3
2.1	Epidemiologie, Definition und Pathophysiologie der Sepsis	3
2.2	Mikrozirkulation und Sepsis	5
2.3	Methoden zur Beurteilung der Mikrozirkulation	9
2.4	Methodenwahl	10
3	Ziele der Arbeit	13
4	Material und Methoden	15
4.1	Planung der Studie	15
4.1.1	Studiendesign	15
4.1.2	Zeitplan	15
4.2	Studienteilnehmer	16
4.3	Studienteilnahmekriterien	16
4.4	Ethische und rechtliche Voraussetzungen zur Durchführung der Studie	17
4.5	Definition der Begriffe SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock	17
4.6	Messgerät und Messmethoden	19
4.6.1	Aufbau und Messprinzip des „Oxygen to see“ (O2C®)	19
4.6.1.1	Weißlichtspektrometrie	20
4.6.1.2	Laser-Doppler-Fluss-Verfahren	21
4.6.2	Messsonde LF-2	22
4.7	Studienuntersuchungen	23
4.7.1	Untersuchung der Studiengruppen	23
4.7.2	Untersuchungsablauf	24
4.8	Datenerhebung	25
4.9	Beschreibung angewandter statistischer Verfahren	26
5	Ergebnisse	28
5.1	Demographische Daten der Studiengruppen	28
5.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung der Studiengruppen	28

5.1.2	Admissionscharakteristika, Verweildauer und Letalität der Patienten der Sepsisgruppe und der Intensivkontrollgruppe	28
5.2	Mikrozirkulationsdaten	30
5.2.1	Reproduzierbarkeit der Mikrozirkulationsparameter in der Probandengruppe	30
5.2.2	Einfluss eines komplikationslosen, chirurgischen Elektiveingriffes auf die Mikrozirkulationsparameter der Intensivkontrollgruppe	32
5.2.3	Einfluss des septischen Schockes auf die Mikrozirkulationsparameter der Sepsisgruppe	36
5.2.4	Zusammenhang zwischen den Mikrozirkulationsparametern und dem Überleben der Sepsisgruppe	39
5.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	46
6	Diskussion	48
6.1	Diskussion der Methoden	48
6.1.1	Studiendesign	48
6.1.2	Messmethodik	49
6.2	Diskussion der Ergebnisse	53
6.2.1	Mikrozirkulationsmessungen der Probandengruppe	53
6.2.2	Mikrozirkulationsmessungen der Intensivkontrollgruppe	55
6.2.3	Mikrozirkulationsmessungen der Sepsisgruppe	56
6.2.4	Mikrozirkulationsmessungen in Relation zum Überleben der Patienten der Sepsisgruppe	59
7	Schlussfolgerungen	62
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	63
9	Anhang	78
9.1	Studien- und Datendokumentationsbögen	78
9.1.1	Informationsblatt für Patienten, deren Angehörige und Betreuer sowie Probanden	78
9.1.2	Einverständniserklärung zur Studienteilnahme	80
9.1.3	Aufnahmebögen für Probanden und Patienten	81
9.1.4	Verlaufsbogen klinisch-laborchemischer Parameter für Patienten	83
9.2	Abbildungsverzeichnis	84
9.3	Tabellenverzeichnis	85
9.4	Danksagung	86
9.5	Curriculum vitae	87
9.6	Ehrenwörtliche Erklärung	88

1 Zusammenfassung

Störungen der Mikrozirkulation tragen eine entscheidende Bedeutung in der Pathophysiologie des septischen Schockes und werden für Morbidität und Letalität betroffener Patienten mitverantwortlich gemacht.

Die Zielstellung dieser Dissertation besteht darin, die mikrovaskuläre Reaktion bei Patienten im septischen Schock mittels eines kombinierten Verfahrens aus Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren im zeitlichen Verlauf zu charakterisieren und auftretende Veränderungen in Relation zu klinischen Parametern zu beurteilen.

Die Mikrozirkulationsparameter Hämoglobinsauerstoffsättigung (μHbO_2 , %) und Blutfluss (Flow, AU) sowie klinische, laborchemische und hämodynamische Variablen wurden an 21 Patienten im septischen Schock innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einsetzen des Schockes und im weiteren Verlauf täglich einmal bis zum Ende des Schockes, bis zum Versterben oder maximal 7 Tage erhoben. Zusätzlich wurden 20 gesunde Probanden und 8 Intensivkontrollpatienten nach komplikationslosen, operativen Elektiveingriffen untersucht.

Die Messung der Mikrozirkulationsparameter erfolgte simultan in zwei Gewebetiefen an der Mundschleimhaut.

Die Probandengruppe wies im tiefen (6 mm) Messkanal höhere Messwerte für μHbO_2 und Flow auf als im oberflächlichen (2 mm) Messkanal. Die Ergebnisse waren in zwei aufeinander folgenden Messungen reproduzierbar (ICC: 0,67–0,87; $p < 0,05$).

Die Intensivkontrollgruppe hatte im Vergleich zur Probandengruppe einen höheren Flow in der oberflächlichen (207 [183–269] AU vs. 79 [48–242] AU; $p = 0,03$) und einen niedrigeren Flow in der tiefen (236 [222–249] AU vs. 378 [341–410] AU; $p = 0,001$) Mundschleimhautmessung, während die μHbO_2 beider Gruppen vergleichbar war.

In der Sepsisgruppe war der mikrovaskuläre Flow innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einsetzen des Schockes dem der Probandengruppe vergleichbar. Die μHbO_2 in 6 mm Tiefe war signifikant niedriger (82 [77–84] % vs. 89 [87–96] %; $p < 0,001$).

Überlebende Patienten der Sepsisgruppe wiesen trotz ähnlicher Basischarakteristika und klinisch-laborchemischer Variablen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einsetzen des Schockes bei vergleichbarem Flow an der Mundschleimhaut eine höhere μHbO_2 in 2 mm Tiefe auf als nicht-überlebende Mitpatienten (86 [83–93] % vs. 79 [75–86] %; $p = 0,049$). Der oberflächliche Flow der Überlebenden stieg an Tag 2 des septischen Schockes an und sank danach wieder ab. Dies war mit einer Abnahme der μHbO_2 in derselben Messtiefe im Verlauf assoziiert.

In der Probandengruppe ermöglichte die simultane Anwendung von Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren reproduzierbare Messungen von μHbO_2 und Flow an der Mundschleimhaut. Bei kritisch kranken Patienten konnte die Anwendung dieses kombinierten Verfahrens Störungen der mikrovaskulären Perfusion aufdecken: Operativer Stress war mit Veränderungen des lokalen Blutflusses bei erhaltener Hämoglobinsauerstoffsättigung an der Mundschleimhaut verbunden. Bei Patienten im septischen Schock war eine Abnahme der Hämoglobinsauerstoffsättigung in den tiefen Schichten der Mundschleimhaut, vermutlich muskulärem Gewebe, bei unverändertem mikrovaskulärem Blutfluss zu verzeichnen, was auf einen erhöhten zellulären Sauerstoffverbrauch hindeutet. Eine frühzeitige Steigerung des mikrovaskulären Blutflusses und vermehrte Sauerstoffausschöpfung im Verlauf war bei den überlebenden Patienten mit septischem Schock zu verzeichnen und scheint auf der Grundlage einer verbesserten mikrovaskulären Perfusion und eines gesteigerten zellulären Metabolismus für die Prognose bedeutsam zu sein.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das kombinierte Verfahren aus Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren eine wertvolle Hilfestellung in der Früherkennung von auftretenden Mikrozirkulationsstörungen kritisch kranker Patienten bieten kann und eine Einschätzung der Prognose von Patienten im septischen Schock ermöglicht.

2 Einführung

2.1 Epidemiologie, Definition und Pathophysiologie der Sepsis

Die Sepsis stellt ein bedeutsames Krankheitsbild in der modernen Intensivmedizin dar. Trotz zahlreicher Fortschritte in chirurgischen und intensivmedizinischen Behandlungsverfahren bleibt die Letalität bei steigender Inzidenz hoch (Angus et al. 2001, Martin et al. 2003, Dombrovskiy et al. 2007). Als Ursachen hierfür werden zunehmende Invasivität und Aggressivität in der Therapie verschiedener Erkrankungen, höheres Patientenalter und zunehmende Komorbidität sowie auch eine steigende Zahl immunsupprimierter Patienten, vermehrter Einsatz von Antibiotika und die Entwicklung multiresistenter Keime diskutiert (Angus und Wax 2001, Martin et al. 2003, Dombrovskiy et al. 2007).

Eine 2003 durchgeführte Beobachtungsstudie des Kompetenznetzes Sepsis (SEPNET) zeigte, dass in Deutschland jährlich circa 52.000–75.000 Menschen an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock erkranken (76–110 Fälle pro Jahr pro 100.000 Einwohner) (Engel et al. 2007). Hiervon versterben etwa 29.000–41.000. Berücksichtigt man auch die Fälle mit einfacher Sepsis ohne Organdysfunktion, die mit 20% eine geringere Sterblichkeit aufweist als die schwere Sepsis (47%) und der septische Schock (62%), so steigt die absolute Neuerkrankungsrate auf 110.000–154.000 Fälle jährlich (40.000–57.000 Todesfälle) (Engel et al. 2007). Diese Ergebnisse stehen in deutlicher Diskrepanz zu den offiziellen Zahlen des statistischen Bundesamtes, welche Häufigkeit und Letalität der Sepsis um den Faktor 4 bzw. 10 unterschätzen, so dass die Sepsis in Deutschland die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt darstellt (Engel et al. 2007). Epidemiologische Untersuchungen in den USA ermittelten über einen Zeitraum von 22 Jahren eine Inzidenzzunahme von 83 pro 100.000 Einwohner auf 240 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2000 sowie einen damit verbundenen Anstieg der Sepsis-assoziierten Todesfälle im Krankenhaus, was die klinische Relevanz dieses Krankheitsbildes unterstreicht (Martin et al. 2003).

Im Rahmen der nordamerikanischen Konsensuskonferenz der ACCP/SCCM 1992 wurde der Begriff „Sepsis“ als systemische Entzündungsantwort auf einen infektiösen Stimulus und damit in Verbindung stehende Begriffe neu definiert, um die Diagnosestellung, Patientenüberwachung und Behandlung zu erleichtern und zu verbessern (Bone et al. 1992). Die Einführung des Begriffes „SIRS“ (engl. Systemic Inflammatory Response Syndrome) als Syndrom der systemischen Inflamationsantwort ermöglichte die Zusammenfassung komplexer Erscheinungen, die als Resultat einer generalisierten Aktivierung des Immunsystems

unabhängig von der Genese auftreten, und orientierte sich an klinischen und laborchemischen Parametern (Bone et al. 1992). Zunehmende Erkenntnisse auf dem Gebiet der pathophysiologischen Grundlagen der Sepsis erforderten eine Überarbeitung der 1992 definierten Begriffe (Bone et al. 1992). Im Rahmen der „International Sepsis Definitions Conference“ 2001 (Levy et al. 2003b) wurde unter Beibehaltung der Definitionen der Konsensus-Konferenz ACCP/SCCM von 1992 die Wichtigkeit einer exakten Diagnosestellung anhand erweiterter Kriterien am Patientenbett betont, die als Grundlage einer raschen und adäquaten Therapieeinleitung und entscheidende Determinante der Letalität bedeutsam ist (Rivers et al. 2001, Otero et al. 2006). Die Erarbeitung evidenz-basierter Therapieempfehlungen im Verlauf sollte das klinische Management erleichtern und prospektiv die Prognose der betroffenen Patienten verbessern (Dellinger et al. 2004, Dellinger et al. 2008).

Nach unserem heutigen Verständnis beschreibt die Sepsis eine komplexe Erkrankung, welche als Folge einer vom Körper initiierten systemischen Entzündungsreaktion auf Mikroorganismen und deren Produkte auftritt (Hotchkiss und Karl 2003). Der Kontakt mikrobiologischer, insbesondere bakterieller Bestandteile mit spezifischen Rezeptoren führt zu deren Aktivierung und regt körpereigene Abwehrzellen zur Synthese und Sekretion verschiedener multifunktionaler, speziell proinflammatorischer Zytokine an, die dann weitere immunkompetente Zellen aktivieren können (Cohen 2002, Hotchkiss und Karl 2003, Pinsky 2004). Die auftretende entzündliche Reaktion kann sich selbst limitieren oder infolge einer pathologischen Verstärkung zunächst adäquater immunologischer Reaktionen zur Sepsis fortschreiten (Cohen 2002). Das Unvermögen zur Regulation endogen freigesetzter Botenstoffe kann dann durch Einleitung unterschiedlicher Mediator-kaskaden in einem sich selbst unterhaltenden Prozess letztendlich zu Organdysfunktion und Organversagen führen (Cohen 2002, Pinsky 2004). Entlang dieses Kontinuums treten verschiedenste pathophysiologische Veränderungen auf, die infolge eines Ungleichgewichtes zwischen systemischem Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf in lokaler und globaler Gewebhypoxie resultieren können (Rensing und Bauer 2001, Vollmar et al. 2006). Diese ist in der Entwicklung schwerwiegender Gesundheitsstörungen als Schlüsselkomponente zu betrachten, da sie als gemeinsamer Endpunkt differenter pathogenetischer Mechanismen, insbesondere molekularer, zellulärer und organspezifischer Ereignisse auf der Basis der inadäquaten systemischen Immunregulation des Organismus, multiplem Organversagen und Tod vorausgeht (Rensing und Bauer 2001, Hotchkiss und Karl 2003, Singer et al. 2004).

Eine ausreichende Sauerstoffverfügbarkeit ist unabdingbare Voraussetzung für die Aufrechterhaltung eines regelrechten Zellmetabolismus. Einschränkungen werden jedoch nicht allein

durch die Beeinträchtigung des Gasaustausches auf pulmonaler Ebene hervorgerufen. Auch Prozesse im Rahmen einer Kreislaufdysregulation, die mit der Dilatation von Kapazitätsgefäßen und vaskulärer Hyperpermeabilität einhergehen, können neben Störungen der myokardialen Kontraktilität auftreten und über die Reduktion der linksventrikulären Vorlast zu einer Einschränkung der Herzauswurfleistung beitragen. Zusätzlich zu einer Beeinträchtigung der Makrohämodynamik treten Störungen der Mikrozirkulation auf, denen eine ganz entscheidende Rolle in der Entwicklung von Gewebeischämie und Organversagen zukommt (Ince und Sinaasappel 1999, De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004, Ince 2005).

2.2 Mikrozirkulation und Sepsis

Experimentelle (Lam et al. 1994) und klinische (De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004, Ince 2005) Untersuchungen belegen, dass Störungen der Mikrozirkulation in der Sepsis eine entscheidende Bedeutung einnehmen.

Unter physiologischen Bedingungen erlaubt das Ineinandergreifen vielgestaltiger, regulierender Systeme komplexe Funktionen im Stoffwechsel, Flüssigkeits- und Wärmehaushalt zu erfüllen, den Informationsaustausch über zahlreiche Mediatoren zu verwirklichen und sich differenten metabolischen Bedürfnissen optimal anzupassen, um eine regelrechte Versorgung sicher zu stellen. Dabei nimmt die Mikrozirkulation eine zentrale Position ein. Sie ist ein diskretes, in verschiedenste Gewebe eingebettetes Netzwerk, welches die Aufgabe hat, das chemische und physikalische Gleichgewicht als Voraussetzung für das Überleben von individuellen Zellen und Zellverbänden durch Austausch von Gasen, insbesondere Sauerstoff und Metaboliten aufrecht zu erhalten und eine regelrechte immunologische Funktion zu gewährleisten, indem sie die Verteilung des Blutflusses in einzelne Organe und Organabschnitte aktiv reguliert (Segal 2005). Die Mikrozirkulation repräsentiert die kleinste funktionelle Einheit des kardiovaskulären Systems und ermöglicht durch ihre besondere Architektur die Interaktion zwischen Blut und Gewebe. Sie besteht aus kleinsten Gefäßen <100µm, den Arteriolen, Kapillaren und Venulen, auf deren Ebene die Abgabe von Sauerstoff und Nährstoffen ins Gewebe erfolgt, um eine bedarfsgerechte Versorgung jeder Zelle eines Organs zu gewährleisten (Ince 2005).

Verschiedenste Zellarten wirken in diesem funktionellen System zusammen (Ellis et al. 2005, Ince 2005) und Prozesse, die im Rahmen der systemischen Inflammation auftreten, können zahlreiche Veränderungen induzieren, die zur Organdysfunktion in der Sepsis beitragen (Hoffmann et al. 2006, Vollmar et al. 2006). Störungen der Hämorrheologie (Astiz et al. 1995,

Piagnerelli et al. 2003), die die Fließbedingungen und -eigenschaften des Blutes umfasst, können in Einheit mit gewebeschädigenden Zell-Zell-Interaktionen (Jaescke und Smith 1997, McIntyre et al. 2003, Eipel et al. 2004), Endothelzell dysfunktion (Vallet 2002, Vallet 2003, Aird 2003), vasomotorischer Dysfunktion (Buwalda und Ince 2002) und Abnormalitäten der Koagulation (Amaral et al. 2004) zu ausgeprägten Perfusionsstörungen führen.

Die Viskosität, die innere Reibung des Blutes als nicht Newton'sche Lösung, wird von der Plasmaviskosität als dem Verhältnis von Scherstress zu Scherrate, dem Hämatokritwert, der Fähigkeit der Zellen zur Verformung und ihrem Aggregationsvermögen bestimmt und steigt unter Bedingungen geringer Scherraten stark an. Im Zustand der systemischen Inflammation führt die Bildung und Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen dazu, dass sich das Blut von einer niedrigviskösen Emulsion zu einer hochviskösen Suspension entwickelt, die elektrostatische Abstoßung zwischen den Erythrozyten infolge der Anwesenheit von Makromolekülen überwunden wird und diese vermehrt aggregieren und mit anderen korpuskulären Bestandteilen wie Leukozyten in Kontakt treten (Berliner et al. 2000, Piagnerelli et al. 2003). Geringe Scherraten finden sich in vivo vornehmlich in postkapillären Venulen. Die Ansammlung von Erythrozytenaggregaten führt dort zu einem weiteren Anstieg der Viskosität (Kirschenbaum et al. 2000, Bishop et al. 2001). Die Deformabilität korpuskulärer Blutbestandteile, insbesondere der Erythrozyten, als Reaktion auf einwirkende Scherkräfte, repräsentiert die normale Fähigkeit dieser Zellen, ihre bikonkave, diskoide Form im Blutfluss zu verändern (Farhaeus-Lindqvist-Effekt). Sie erlaubt die Passage durch Kapillaren, deren Durchmesser bis zu 2–3 µm geringer ist als der der Erythrozyten (beim Menschen 8 µm) selbst, und hängt von Zelleigenschaften, speziell viskoelastischen Membranmaterial-eigenschaften (Lux 1979), Zellgeometrie und zytoplasmatischer Viskosität ab (Mohandas und Chasis 1993). Diese Parameter verändern sich in der Sepsis und führen zu einer reduzierten Verformbarkeit (Kirschenbaum et al. 2000, Piagnerelli et al. 2003), so dass zur Passage der Erythrozyten durch die Kapillaren mehr Zeit erforderlich ist und diese die Gefäße blockieren können. Neben dem Einfluss von Stickstoffmonoxid und Temperatur, einer veränderten Calciumhomöostase und verminderten Energiereserven in Form von ATP sowie einer Zunahme der intrazellulären 2,3-Diphosphoglyceratkonzentration konnten auch Alterationen von Erythrozytenmembrankomponenten als physikalisch-chemisches Korrelat einer erhöhten Rigidität im Schock nachgewiesen werden (Piagnerelli et al. 2003). Die Interaktion mit aktivierten Leukozyten, deren Deformabilität ebenfalls vermindert ist (Yodice et al. 1997, Drost et al. 1999), kann die Verformbarkeit der roten Blutzellen durch Schädigung intrazellulärer Proteine und Membrankomponenten infolge der Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies

zusätzlich herabsetzen, proteolytische Prozesse und Lipidperoxidation induzieren (Baskurt und Meiselman 1998, Piagnerelli et al. 2003) und so eine Obstruktion der kleinen Gefäße fördern (Berliner et al. 2000).

Die Aktivierung korpuskulärer Blutbestandteile trägt zudem eine entscheidende Bedeutung in der Vermittlung von Gewebe- und Organschäden. Durch vermehrte Expression bestimmter Rezeptoren auf der Oberfläche des mikrovaskulären Endothels treten Leukozyten entlang eines chemotaktischen Gradienten durch die Gefäßwand in das Gewebe ein (McIntyre et al. 2003) und können dort Mediatoren freisetzen, die das Gewebe zerstören (Weiss 1989, Fujishima und Aikawa 1995, Jaeschke und Smith 1997). Unterstützend wirken hierbei Thrombozyten, indem sie durch Sekretion verschiedener Botenstoffe und Zell-Zell-Interaktionen die Funktion der weißen Blutzellen modulieren (Kirschenbaum et al. 2000, von Hundelshausen et al. 2001, McIntyre et al. 2003), durch Aggregation mit Leukozyten in den Mikrogefäßen den Blutfluss beeinträchtigen (Kirschenbaum et al. 2000) und deren Apoptose verhindern und somit Überlebenszeit und gewebeschädigende Eigenschaften deutlich verlängern (Andonegui et al. 1997).

Die Kontrolle der Zell- und Nährstoffpassage, die Regulation des lokalen Vasotonus sowie die Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes zwischen Pro- und Antikoagulation sind Prozesse, die das Gefäßendothel als ein Organ mit multiplen, aktiven Aufgaben kennzeichnen (Cines et al. 1998, Aird 2002). Es bildet die innere Gefäßauskleidung und fungiert als semipermeable Membran, indem es Plasmaproteine zurückhält, um einen adäquaten kolloidosmotischen Druck zu gewährleisten und Wasser, Elektrolyten und anderen niedermolekularen Komponenten die Passage zwischen Blut und Gewebe zu ermöglichen. Des Weiteren übernimmt die Endothelzelle eine entscheidende Rolle in der Signaltransduktion von Scherstress und der Übertragung und Integration lokaler Stimuli in der Mikrozirkulation (Cines et al. 1998, Aird 2002, Vallet 2002, Vallet 2003). Sepsis-assoziierte Schädigungen führen zu endothelialer Dysfunktion und stören das mikrovaskuläre Kommunikationssystem (Vallet und Wiel 2001, Aird 2002, Aird 2003). Funktionelle Beeinträchtigungen und strukturelle Alterationen in Form von zytoplasmatischer Schwellung, Fragmentation oder Ablösung der Zellen in den Blutstrom (Vallet und Wiel 2001) mit der Folge einer Minderung der Barrierefunktion (Christ et al. 1998, Dhillon et al. 2005), Störungen der Koagulation (Bombeli et al. 1997, Bombeli et al. 1999, Vallet und Wiel 2001) und Apoptose (Hotchkiss et al. 2002) lassen sich nachweisen. Apoptotische Endothelzellen modulieren ihrerseits die inflammatorische Antwort durch indirekte Komplementaktivierung und Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies (Aird 2003) und wirken prokoagulativ (Bombeli et al. 1997, Bombeli et al. 1999, Vallet und Wiel 2001).

Abnormalitäten der Koagulation treten regelmäßig auf, können von einem moderaten Thrombozytenabfall bis zur manifesten disseminierten intravasalen Gerinnung reichen (Amaral et al. 2004), stören durch die Formation von Mikrothromben den kapillären Blutstrom und tragen auf diese Weise zu der Entwicklung von Organdysfunktionen bei (Amaral et al. 2004). Als Folge einer gesteigerten endothelialen Permeabilität geht intravasale Flüssigkeit verloren (Christ et al. 1998, Dhillon et al. 2005). Es resultieren Ödeme, Hypovolämie, Hämokonzentration und Stase (Marx 2003).

In der Progression der Sepsis führt die Exposition gegenüber Lipopolysacchariden (LPS) und proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- α und Interleukin-1 zur Hochregulation der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase (iNOS) (Beasley und Eldridge 1994, Gunnett et al. 1998, Taylor und Geller 2000) mit vermehrter Stickstoffmonoxidausschüttung (Evans et al. 1993, Brealey et al. 2002) und mikrovaskulärer Vasodilatation (Ochoa et al. 1991, Gunnett et al. 1998, Hollenberg et al. 2000), die eine bedarfsgerechte Perfusion beeinträchtigen kann.

Alterationen des mikrovaskulären Blutflusses im Sinne einer Dichtereduktion perfundierter Kapillaren (Farquhar et al. 1996, De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004, Trzeciak et al. 2007) und einer heterogenen Durchblutungsverteilung mit Ausbildung von Arealen sehr guter Durchblutung neben ausgesprochen schlecht perfundierten Gebieten (Ince und Sinaasappel 1999, De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004, Trzeciak et al. 2007) sind als Folge der verschiedenen pathophysiologischen Veränderungen von entscheidender Bedeutung. Ihre Persistenz ist bei Patienten im septischen Schock auch nach Wiederherstellung der systemischen Hämodynamik mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert (Sakr et al. 2004). Zusätzlich zu Veränderungen im Sauerstofftransport resultieren Perfusionsstörungen der Mikrozirkulation in Störungen der Sauerstoffextraktion (Ellis et al. 2002) sowie mitochondrialen Sauerstoffverwertungsstörungen (Brealey et al. 2002, Fink 2002, Crouser 2004), die einen regelrechten Zellmetabolismus beeinträchtigen und zu Organdysfunktion und Organversagen beitragen (Fink 2001, Brealey et al. 2002, Crouser 2004).

Standardmethoden zur Überwachung kritisch kranker Patienten umfassen neben der Beurteilung von klinisch fassbaren Zeichen wie Halsvenenfüllung, Hautperfusion, Hautturgor, und Urinproduktion, globalen Maßen der Hämodynamik wie Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck, Laborparametern wie Laktat und Blutgasanalyse auch regelhaft makrohämodynamische Monitoringverfahren zur Bestimmung von Herzauswurfleistung, Gefäßwiderstand und anderen Variablen. Diese korrelieren jedoch nicht mit Störungen der Mikrozirkulation (LeDoux et al. 2000, De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004) und erlauben daher

keine zuverlässige Einschätzung der Perfusion auf der Ebene der kleinsten Gefäßeinheiten (Cohen und Hollenberg 2001). Zudem sind Verfahren zur Beurteilung der Makrohämodynamik oftmals invasiv und erfordern kostenintensive Katheter (Connors et al. 1996). Aus diesem Grund besteht großer Bedarf in der Anwendung neuer Technologien, um grundlegende Vorgänge auf der Ebene der Mikrozirkulation zu erfassen und an einfach anzuwendenden, nicht-invasiven und sicheren klinischen Geräten, um die Versorgung kritisch kranker Patienten zu verbessern.

2.3 Methoden zur Beurteilung der Mikrozirkulation

Obwohl lange kaum geeignete Methoden zur Untersuchung der Mikrozirkulation zur Verfügung standen, gab es schon früh Hinweise darauf, dass ihr möglicherweise eine bedeutende Rolle in der Pathogenese systemischer Entzündungsreaktionen zukommt. Bereits 1922 konnten Freedlander und Lenhart bei febrilen Patienten eine beeinträchtigte Perfusion und Konstriktion kleiner Gefäße mittels Nagelfalzkapillaroskopie darstellen (Freedlander und Lenhart 1922). Seither wurden zahlreiche invasive als auch nicht-invasive Methoden, die direkt oder indirekt die Untersuchung der Mikrozirkulation erlauben, entwickelt (Siegemund et al. 1999, De Backer und Dubois 2001, Bauer et al. 2005), um Störungen auf dieser Ebene zu erfassen. Diffizil gestaltet sich die Beurteilung der mikrozirkulatorischen Durchblutung insbesondere deshalb, weil die Perfusion unterschiedlicher Gewebeareale heterogen ist (Tenland et al. 1983, Wardell et al. 1994, Stücker et al. 2001). Die Dicke der Epidermis, des Subkutangewebes und die kapilläre Dichte sind Faktoren, die die regionale Messung von Durchblutungsparametern verschiedener Körperregionen beeinflussen und ein vergleichendes Monitoring, die Ermittlung von gültigen Normwerten oder kritischen Perfusionsgrenzen erschweren. Neben den regionalen Charakteristika können auch Allgemeinzustand und Körpertemperatur (Vicenzi et al. 2000) die Durchblutung beeinflussen und erfordern Berücksichtigung in der Wertung der Messergebnisse, während Alter und Geschlecht keinen wesentlichen Einfluss ausüben (Stücker et al. 1998).

Der Einsatz von Magentonometrie (Fiddian-Green und Baker 1987, Joynt et al. 1997) und sublingualer Kapnometrie (Weil et al. 1999, Creteur et al. 2006, Marik 2006) ermöglicht durch die Ermittlung des Kohlenstoffdioxid(CO₂)-partialdruckes im Gewebe eine indirekte Einschätzung lokaler Durchblutungsverhältnisse, basierend auf der Annahme der freien Diffusion von im Gewebe generiertem CO₂. Jede Abnahme der Perfusion muss auf dieser Grundlage infolge eines gestörten CO₂-Abtransportes mit einer Zunahme des intramukosalen

CO₂-Partialdruckes (piCO₂) verbunden sein, jede Zunahme der Perfusion geht mit einer Abnahme des piCO₂ (vermehrter CO₂-Abtransport) einher (Nöldge-Schomburg et al. 1995). Da der piCO₂ jedoch auch von ventilatorischen Änderungen des arteriellen CO₂-Partialdruckes abhängig ist, wird als diagnostische Größe die arterio-intramukosale CO₂-Partialdruckdifferenz verwendet, welche durch einfache Subtraktion (intramukosaler pCO₂ – arterieller pCO₂) errechnet werden kann (Rhodes et al. 1997). Der vielfache klinische Einsatz dieser Methode (Fiddian-Green und Baker 1987, Gutierrez et al. 1992, Joynt et al. 1997, Weil et al. 1999, Levy et al. 2003a, Creteur et al. 2006) wurde durch ihre einfache Handhabung erleichtert.

Plethysmographische (Astiz et al. 1991, Gamble et al. 1993, Christ et al. 1998, Sair et al. 2001) und Laser-Doppler-Techniken (Lam et al. 1994, VanderMeer et al. 1995, Young und Cameron 1995, Sair et al. 2001) gestatten ebenfalls eine Einschätzung des regionalen Blutflusses.

Transkutan applizierte Mikroelektroden ermöglichen es, die Gewebesauerstoffversorgung in einem begrenzten Messareal zu erfassen (Boekstegers et al. 1994, VanderMeer et al. 1995, Sair et al. 2001). Auch die nicht-invasive Bestimmung der Hämoglobinsauerstoffsättigung mittels photospektrometrischer Verfahren kann als Maß der Gewebesauerstoffversorgung dienen (Kuchenreuther et al. 1996, Temmesfeld-Wollbrück et al. 1998, Wunder et al. 2005, Skarda et al. 2007).

Eine direkte Methode zur Beurteilung der mikrovaskulären Perfusion ist die orthogonale Polarisationspektraldarstellung (engl. Orthogonal Polarization Spectral Imaging, OPS), welche einem Mikroskop vergleichbar die direkte Visualisierung der kleinsten Gefäße ermöglicht (Groner et al. 1999). Dabei absorbieren hämoglobintragende Strukturen, insbesondere Erythrozyten, das eingestrahlte Laserlicht, während weiße Zellen das Licht reflektieren und im Blutstrom als Aussparungen sichtbar werden, und erlauben somit die Analyse mikrovaskulärer Netzwerke. Ein weiterentwickeltes Verfahren ist das Sidestream-Darkfield-Imaging (SDF) (Ince 2005), welches durch die Illumination eines Gewebeareales „von der Seite“ Reflektions- und Streuungsprozesse an der Körperoberfläche vermeidet und so zur Entstehung kontrastreicherer Bilder führt, die eine detailliertere Analyse mikrovaskulärer Netzwerke erlauben (Ince 2005).

2.4 Methodenwahl

Die Messung der mikrozirkulatorischen Perfusion ist im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung kritisch kranker Patienten von außerordentlicher Bedeutung, da es mit konven-

tionellen Überwachungsmethoden nicht möglich ist, Informationen aus bestimmten Geweberealen mit insuffizienter Sauerstoffversorgung (Gewebedysoxie) zu gewinnen (Robin 1980). Die regionale Dysoxie wird als ein wichtiger Faktor in der Entwicklung und Persistenz des Organversagens betrachtet (Ince und Sinaasappel 1999).

Sauerstoffangebot und -bedarf sind unter physiologischen Bedingungen sowohl zwischen verschiedenen Organen als auch innerhalb eines einzelnen Organes heterogen. Diese Heterogenität aggraviert in der Sepsis (Ince und Sinaasappel 1999), so dass ein allgemeingültiger, kritischer Sauerstoffpartialdruck (pO_2) als Parameter der Gewebeoxygenierung ungenügend erscheint (Dantzker 1993). Im Rahmen der Überwachung und Steuerung der Kreislauftherapie septischer Patienten sollten daher Parameter integriert werden, die eine Beurteilung regionaler Perfusionsverhältnisse erlauben und Messungen an Organen vorgenommen werden, welche sensibel auf Veränderungen reagieren, die durch die Sepsis ausgelöst werden. Um in der Klinik Anwendung finden zu können, sollte eine Methode, die die Beurteilung regionaler Versorgungsparameter auch am Patientenbett ermöglicht, sicher, risikoarm, nicht-invasiv und einfach anzuwenden sein sowie quantitative, akkurate und reproduzierbare Echtzeitinformationen erbringen und eine Aufzeichnung in verschiedenen Gewebekompartimenten und Eindringtiefen ermöglichen.

Die gastrointestinale Tonometrie (Fiddian-Green und Baker 1987, Joynt et al. 1997) erlaubt eine Einschätzung der intestinalen Durchblutung und ist leicht anzuwenden. Regionale Durchblutungsunterschiede werden jedoch nicht berücksichtigt und neben nicht-respiratorisch bedingten Störungen des arteriellen Säure-Basen-Status (Zander 1998) können unter anderem Änderungen des Gehaltes an Magensäure (Heard et al. 1991) und eine enterale Ernährungstherapie (Levy et al. 1998) den $piCO_2$ beeinträchtigen und somit die Abschätzung der intestinalen Perfusion erschweren. Plethysmographische Verfahren (Astiz et al. 1991, Gamble et al. 1993, Christ et al. 1998, Sair et al. 2001) können den arteriellen Blutfluss und Parameter der Gefäßpermeabilität erfassen (Gamble et al. 1993), sind aber nur an den Extremitäten anwendbar und berücksichtigen ebenfalls nicht die Heterogenität des Blutflusses (Bauer et al. 2005). Nachteilig sind zudem die lange Untersuchungsdauer und die Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten (Bauer et al. 2005). Mit der orthogonalen Polarisationspektromikroskopie (De Backer und Dubois 2001, De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004) oder dem Sidestream-Dark-Field Imaging (Ince 2005) kann die mikrovaskuläre Perfusion am Patientenbett untersucht werden. Die Gewebeoxygenierung können diese Methoden wie auch die tonometrischen und plethysmographischen Verfahren jedoch nicht erfassen. Die Anwendung eines multimodalen Verfahrens zur Beurteilung der Mikrozirkulation am Patientenbett könnte

hilfreich sein, um die Limitationen einzelner Untersuchungsverfahren zu überwinden und neue Einblicke in die Pathophysiologie der Mikrozirkulation zu gewinnen.

Ein Gerät, das durch die Kombination zweier Untersuchungsverfahren, Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren, simultan die Hämoglobinsauerstoffsättigung und den Blutfluss in der Mikrozirkulation, einem vulnerablen Kompartiment in der Sepsis, in zwei unterschiedlichen Gewebeeindringtiefen nicht-invasiv erfassen kann, ist das „Oxygen to see“ (O2C[®], LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland).

3 Ziele der Arbeit

Störungen der Mikrozirkulation werden für Morbidität und Letalität der Sepsis und des Multiorganversagens mitverantwortlich gemacht (Ince 2005) und ihre Persistenz ist bei Patienten im septischen Schock mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Sakr et al. 2004). Die auftretenden Veränderungen sind unabhängig von Parametern der Makrohämodynamik (De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004, De Backer et al. 2006). Diese Beobachtungen können dazu beitragen schwerstkranke Patienten zu identifizieren und unterstreichen die Bedeutung eines adäquaten Verfahrens zur Untersuchung der Mikrozirkulation.

Zahlreiche Methoden stehen zur Beurteilung der kapillären Perfusion (De Backer und Dubois 2001, Bauer et al. 2005) und der Gewebeoxygenierung (Siegemund et al. 1999) zur Verfügung. Jedoch erschweren verschiedene methodische Limitationen, die Anwendbarkeit der einzelnen Verfahren in der klinischen Praxis (Siegemund et al. 1999, De Backer und Dubois 2001, Bauer et al. 2005). Der Einsatz eines multimodalen Verfahrens in der Untersuchung der Mikrozirkulation kritisch kranker Patienten könnte die begrenzte Anwendbarkeit einzelner Methoden erweitern, neue Erkenntnisse über pathophysiologische Vorgänge in der Mikrozirkulation erbringen und die Ungewissheit um potentielle Vorzüge verschiedener therapeutischer Strategien bei Sepsis und septischem Schock beseitigen.

Das „Oxygen To See“ (O2C[®], LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) ist ein Gerät, das Laser-Doppler-Fluss-Verfahren (LDF) und Weißlichtspektrometrie (VLS) kombiniert. Das LDF erlaubt unter Nutzung des Doppler-Effektes (Bonner und Nossal 1981) die nicht-invasive Messung des mikrovaskulären Blutflusses im untersuchten Gewebe und wurde bereits am Menschen angewandt (VanderMeer et al. 1995, Young und Cameron 1995, Sair et al. 2001). Die Weißlichtspektrometrie ermöglicht es, die kapilläre Hämoglobinsauerstoffsättigung (μHbO_2) in oberflächlichen Gewebeschichten wie Haut und Schleimhaut zu quantifizieren. Da der größte Anteil des intravaskulär befindlichen Blutes im Kapillargebiet lokalisiert ist, erlaubt die VLS die Erfassung der Hämoglobinsauerstoffsättigung im Mikrostromgebiet, welche die Balance zwischen Zufuhr und Verbrauch von Sauerstoff auf der Ebene der kleinsten Gefäße reflektiert (Temmesfeld-Wollbrück et al. 1998). Ein entscheidender Vorteil der kombinierten Methodik ist in der simultanen Erfassung von Blutfluss und Hämoglobinsauerstoffsättigung im Messareal zu sehen.

Die Zielstellung dieser Dissertation besteht darin, die mikrovaskuläre Reaktion bei Patienten im septischen Schock mittels eines kombinierten Verfahrens aus Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren zu charakterisieren und auftretende Veränderungen im

Verlauf und in Relation zu klinischen Parametern zu beurteilen. Folgende Fragen gilt es zu beantworten:

- Ist es möglich mittels Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren bei gesunden Probanden reproduzierbar die Hämoglobinsauerstoffsättigung und den Blutfluss in der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut zu bestimmen?
- Beeinflusst ein komplikationsloser, chirurgischer Elektiveingriff die Hämoglobinsauerstoffsättigung und den Blutfluss in der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut nicht-septischer Intensivkontrollpatienten?
- Existieren bei Patienten im septischen Schock Sepsis-induzierte Veränderungen der Hämoglobinsauerstoffsättigung und des Blutflusses in der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Überleben von Patienten im septischen Schock und der Hämoglobinsauerstoffsättigung und dem Blutfluss in der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut?

4 Material und Methoden

4.1 Planung der Studie

4.1.1 Studiendesign

Die Studie wurde als prospektive, nicht-invasive Beobachtungsstudie an Patienten der operativen Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt.

4.1.2 Zeitplan

Der Zeitplan beinhaltete eine Vorbereitungsphase, einen Zeitraum zur Datenerhebung, Dateneingabe und -weiterverarbeitung sowie zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten. Die Vorbereitungsphase von circa zwei Monaten (Oktober 2005 bis Dezember 2005) wurde vorgesehen um:

- Erhebungsbögen für probanden- und patientenbezogene Daten zu erarbeiten,
- sich mit dem „elektronischen Krankenaktensystem“ COPRA[®] der Intensivstationen vertraut zu machen,
- den sicheren Umgang mit dem für die klinischen Untersuchungen benötigten medizinischen Gerät O2C[®] („Oxygen To See“, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) zu erlernen und
- das Votum der Ethikkommission zu beantragen und zu erhalten.

Die Datenerhebung begann am 30. Dezember 2005 mit dem Einschluss des ersten gesunden Probanden und wurde mit der Verlegung des letzten Studienpatienten der Intensivkontrollgruppe von der operativen Intensivstation am 2. Juni 2007 beendet.

4.2 Studienteilnehmer

Zwanzig gesunde Probanden (Probandengruppe) und 8 Patienten der operativen Intensivstation (Intensivkontrollgruppe) nach komplikationslosen, operativen Elektiveingriffen ohne klinisch und laborchemisch nachweisbare Infektionszeichen wurden nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis für die Teilnahme an der Studie gewonnen. Zudem konnten 21 Patienten der operativen Intensivstationen mit septischem Schock (Sepsisgruppe), deren Diagnose in Anlehnung an die Definitionen der nordamerikanischen Konsensus-Konferenz (Bone et al. 1992, Levy et al. 2003b) gestellt wurde und die innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung verfügbar waren, in die Studie eingeschlossen werden, nachdem ihr nächster Angehöriger oder ein gerichtlich berufener Betreuer sie nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis mutmaßlich zur freiwilligen Teilnahme an der Studie bereit erklärte.

4.3 Studienteilnahmekriterien

In diese Studie wurden gesunde Probanden und Patienten eingeschlossen, die während des Studienzeitraumes auf den operativen Intensivstationen I und II der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums der FSU Jena behandelt wurden und zusätzlich folgende Kriterien erfüllten:

- Vorliegen der Einverständniserklärung zur freiwilligen (Probanden und Patienten der Intensivkontrollgruppe) oder mutmaßlich freiwilligen Teilnahme (Sepsisgruppe), erklärt durch den nächsten Angehörigen bzw. gerichtlich berufenen Betreuer
- Patienten mit der Diagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schockes in Anlehnung an die ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz Kriterien (Bone et al. 1992, Levy et al. 2003b) gestellt und innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung für die Studienteilnahme verfügbar (Sepsisgruppe)
- Patienten ohne klinisch und laborchemisch nachweisbare Infektionszeichen innerhalb von 24 Stunden nach einem komplikationslosen, operativen Elektiveingriff (Intensivkontrollgruppe)
- Alter > 18 Jahre
- Geschlecht: männlich und weiblich

Zudem war die Abwesenheit folgender Faktoren Voraussetzung zur Studienteilnahme:

- Verletzungen, Vernarbungen und farbliche Veränderungen (z.B. größere Naevi, farbige Desinfektionsmittel) des Untersuchungsareales (Mundraum)
- fortgeschrittene Lebererkrankungen mit Anzeichen einer Dekompensation oder akutes Leberversagen
- Schockzustände anderer Genese (kardiogen, hämorrhagisch, neurogen)
- Diabetes mellitus mit Komplikationen oder Entgleisung

4.4 Ethische und rechtliche Voraussetzungen zur Durchführung der Studie

Das Studienprotokoll wurde gemeinsam mit den erarbeiteten Dokumentationsbögen für probanden- und patientenbezogene Daten, den Informationsbögen über Zweck und Ablauf der Studie sowie dem Formular zur schriftlichen Dokumentation des erklärten Einverständnisses am 13. Dezember 2005 von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller Universität Jena begutachtet und gebilligt. Die Durchführung der Studie erfolgte nach den ethischen Richtlinien der in der Deklaration von Helsinki festgeschriebenen Prinzipien. Nach Aufklärung über den wissenschaftlichen Zweck und Ablauf der Untersuchungen durch den Stationsarzt oder Stationsoberarzt wurde die Zustimmung des Probanden, Patienten oder nächsten Angehörigen bzw. gerichtlich berufenen Betreuers eingeholt.

Das Formular zur Dokumentation des Einverständnisses der Studienteilnahme sowie das Studieninformationsblatt können im Anhang eingesehen werden (Seite 78 ff).

4.5 Definition der Begriffe SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock

Die Kriterien für schwere Sepsis und septischen Schock wurden wie folgt definiert:

1. Vorhandensein klinischer (einschließlich laborchemischer, radiologischer, sonographischer und chirurgischer Hinweise) oder mikrobiologisch verifizierter Anzeichen einer Infektion, wobei diese einen pathologischen Prozess darstellt, der durch die Invasion pathogener oder potentiell pathogener Mikroorganismen in unter physiologischen Bedingungen sterile Gewebe oder Körperflüssigkeiten hervorgerufen wird (Bone et al. 1992)

2. Vorliegen von mindestens zwei der folgenden vier Zeichen einer systemischen Inflammation (engl. Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS):

- Hyperthermie (Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie (Temperatur $\leq 36^{\circ}\text{C}$)
- Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$)
- Tachypnoe (Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ oder $\text{paCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$ [33 mmHg]) oder Beatmung
- Leukozytose ($\geq 12.000/\mu\text{l}$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\mu\text{l}$) oder $\geq 10\%$ unreife Vorläuferzellen im peripheren Blut

3. Anzeichen für Vorhandensein mindestens einer der folgenden Organdysfunktionen:

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\mu\text{l}$. Eine blutungsbedingte oder immunologische Thrombozytopenie muss ausgeschlossen sein
- Arterielle Hypoxämie: $\text{paO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ ($\leq 75 \text{ mmHg}$) unter Raumluft oder ein Horowitz-Index ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$) von $\leq 33 \text{ kPa}$ ($\leq 250 \text{ mmHg}$) unter Sauerstoffgabe
- Metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder Laktatkonzentration $> 1,5$ -fache des üblichen Referenzbereiches
- Renale Dysfunktion: Diurese $\leq 0,5 \text{ ml/kg KG/h}$ für mindestens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serumkreatininspiegels > 2 -fache des üblichen Referenzbereiches

Sepsis: Kriterien 1 und 2

Schwere Sepsis: Kriterien 1, 2 und 3

Septischer Schock: Kriterien 1, 2 (und 3), zusätzlich für mindestens 1 Stunde ein arterieller systolischer Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ oder ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder die Notwendigkeit des Einsatzes von Vasopressoren um den arteriellen systolischen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den mittleren arteriellen Blutdruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumensubstitution und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

4.6 Messgerät und Messmethoden

4.6.1 Aufbau und Messprinzip des „Oxygen to see“ (O2C®)

Die Technologie des Messgerätes „Oxygen to see“ (O2C®, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) (Abbildung 1) beruht auf zwei physikalischen Prinzipien: der Weißlichtspektrometrie (VLS) und dem Laser-Doppler-Fluss-Verfahren (LDF). Diese ermöglichen die nicht-invasive und simultane Bestimmung verschiedener Durchblutungsparameter in bis zu zwei distinkten Gewebeeindringtiefen über eine Glasfasersonde (Abbildung 3, Seite 22).

Mittels der Weißlichtspektrometrie wird die Hämoglobinsauerstoffsättigung (μHbO_2 , %) als Maß der Sauerstoffextraktion im kapillär-venösen Bereich der Mikrostrombahn erfasst. Das Laser-Doppler-Fluss-Verfahren erlaubt die Messung des Blutflusses (Flow, AU) im Gewebe als Parameter für die Blutversorgung im Messvolumen der Sonde.

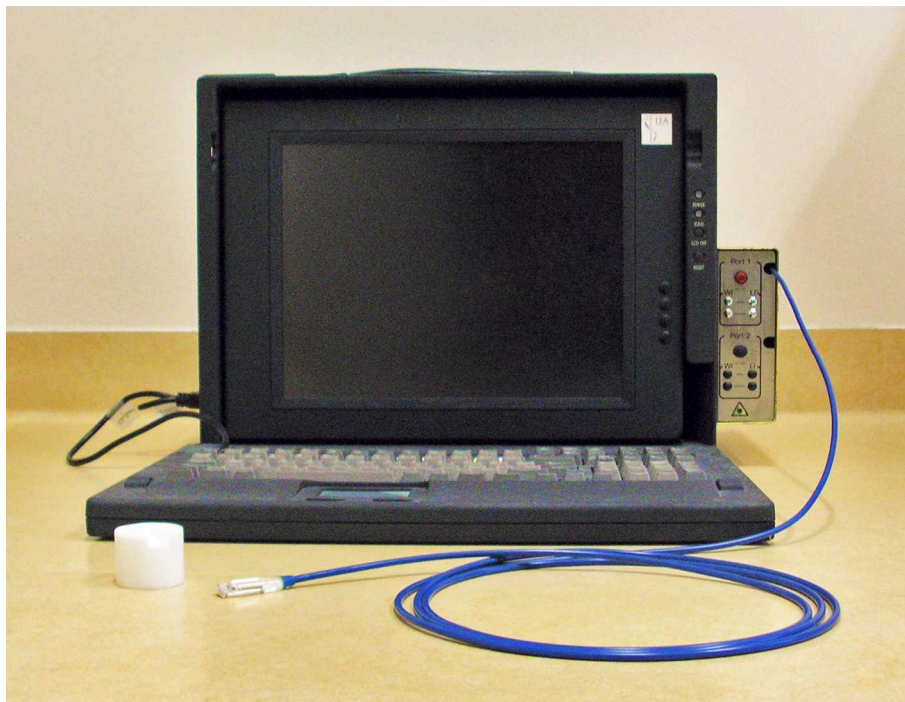


Abbildung 1: Messgerät O2C® mit LF-2 Flachsonde und Kalibrationseinheit (LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland).

Das kombinierte Verfahren aus Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren ermöglicht es, die lokale Perfusion von Organen und Geweben einzuschätzen und während der Aufzeichnung am Gerätebildschirm zu verfolgen (Abbildung 2).

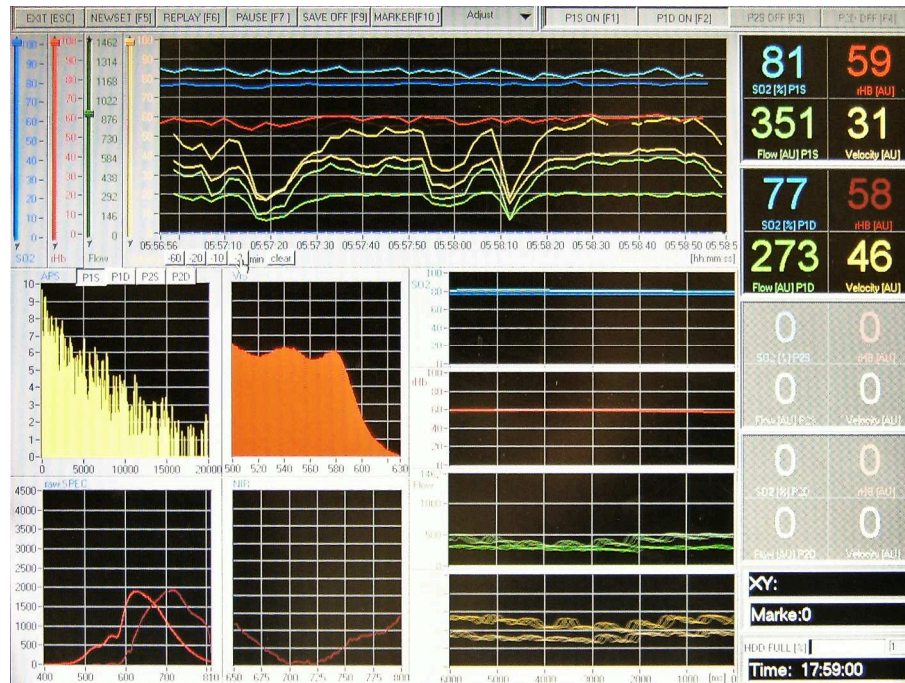


Abbildung 2: Gerätebildschirm des O2C® (LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) während einer Beispielmessung.

4.6.1.1 Weißlichtspektrometrie

Die Messung der Hämoglobinsauerstoffsättigung ($\mu\text{HbO}_2, \%$) erfolgt mittels Licht der Wellenlänge 500–800nm. Das vom Gerät über eine Glasfasersonde ausgesandte Weißlicht wird im Gewebe von Hämoglobin, seinem stärksten Absorber, konzentrationsabhängig absorbiert. Aus der Farbe des Blutes wird die Hämoglobinsauerstoffsättigung ($\mu\text{HbO}_2, \%$) bestimmt. Arteriellies Blut besitzt eine hellrote Farbe, während venöses Blut mit zunehmender Desaturation entlang des Gefäßsystems eine blau-violette Farbe annimmt. Auf dem Weg durch das Gewebe verändert das einfallende Licht seine Farbe, da es durch den Kontakt mit Hämoglobin eine spektrale Veränderung erfährt. Der reflektierte Anteil wird im Gerät in Stufen von 1 nm (500–650nm) analysiert und mit den charakteristischen Referenzspektren des zu 0% und des zu 100% mit Sauerstoff gesättigten roten Blutfarbstoffes verglichen.

Desoxygeniertes Hämoglobin zeigt ein Absorptionsmaximum bei 556nm Wellenlänge. Vollständig oxygeniertes Hämoglobin zeigt zwei Absorptionsmaxima bei 542 und 577nm Wellenlänge. Aus dem analysierten Licht kann, basierend auf der Rückstreuungstheorie von Kubelka und Munk (Chance 1991), über das Farbspektrum der Sauerstoffgehalt des Hämoglobins ($\mu\text{HbO}_2, \%$) in den Mikrogefäßen errechnet werden. Messwerte werden hauptsächlich aus kleinen Arteriolen, Kapillaren und Venulen gewonnen, da Gefäße mit einem Durchmesser von $>100\mu\text{m}$ einfallendes Licht komplett absorbieren (Gandjbakhche et al. 1999). Da sich circa 85 % des gesamten Blutvolumens im kapillär-venösen System befinden (Burton 1965), wird nach Abgabe des Sauerstoffes an das Gewebe vorwiegend die kapillär-venöse Sauerstoffsättigung gemessen, welche im Gegensatz zur arteriellen Sättigung das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffzufuhr und -verbrauch auf Gewebeebene anzeigen kann.

4.6.1.2 Laser-Doppler-Fluss-Verfahren

Möglich wird die Geschwindigkeitsmessung des Blutes durch die Auswertung des auftretenden Dopplereffektes, durch den an bewegten Teilchen gestreutes Licht von einem ruhenden Beobachter frequenzverschoben wahrgenommen wird (Bonner und Nossal 1981). Mit der Bewegung der Erythrozyten entlang der Gefäße erfährt das von der Sonde emittierte Laserlicht der Wellenlänge 830nm eine zur Bewegung proportionale Frequenzverschiebung („doppler-shift“). Der vom Messgerät detektierte frequenzverschobene und der reflektierte nicht-frequenzverschobene Anteil des Laserlichtes werden überlagert und die daraus resultierenden Schwebungsfrequenzen analysiert (sog. „heterodyne Lichtschwebungstechnik“). Die resultierende Frequenzverteilung ist abhängig von Menge und Geschwindigkeit der bewegten Teilchen und wird zum Parameter Blutflussgeschwindigkeit (Velocity, AU) verrechnet. Mit zunehmender Anzahl an bewegten roten Blutkörperchen im untersuchten Gewebe steigt das Laserlichtsignal an. Das Produkt aus Anzahl der bewegten roten Blutkörperchen und Geschwindigkeit der Erythrozyten wird vom $\text{O}_2\text{C}^{\text{®}}$ zur Kalkulation des Blutflusses (Flow, Arbitrary Units [AU]) herangezogen. Die errechneten Blutflusswerte sind „relative“ Werte. Die Ursache hierfür liegt in ihrer Entstehung. Die gemessenen Signale für den Blutfluss sind elektrische Größen aus Frequenzen und Amplituden, so dass sich als Einheit eine Kombination aus elektrischen Einheiten ergeben würde. Da das $\text{O}_2\text{C}^{\text{®}}$ auf die Bewegung der Erythrozyten optimiert ist, erlaubt es, die Fließgeschwindigkeiten in Arteriolen, Kapillaren, Venulen und kleineren Gefäßen zu bestimmen und Rückschlüsse auf lokale Durchblutungsgrößen der Mikrozirkulation zu ziehen.

4.6.2 Messsonde LF-2

Zur Ermittlung der Durchblutungsparameter an der Mundschleimhaut wurde die LF-2 Flachsonde[®] (LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) verwendet (Abbildung 3), die mit dem O2C[®] Gerät über einen Sondenstecker konnektierbar ist. Hierbei handelt es sich um eine kleine Glasfasersonde mit der die Messung von Hämoglobinsauerstoffsättigung und Blutfluss in zwei unterschiedlichen Gewebetiefen simultan möglich ist. Das Penetrationsvermögen des ausgesandten Lichtes im Wellenlängenbereich von 500–850 nm erreicht in Abhängigkeit von den Gewebeeigenschaften im oberflächlichen Messkanal bis zu 2 mm, im tiefen Messkanal aufgrund des weitaus größeren Messvolumens der Sonde bis zu 6 mm. Der Sondenkopf besitzt sechs Lichtwellenleiter mit optischen Austrittsöffnungen: einen zur Einstrahlung des Weißlichtes, einen weiteren zur Einstrahlung des Laserlichtes und jeweils einen separaten Kanal zur Detektion des Weiß- und Laserlichtes in den zwei unterschiedlichen Gewebeeindringtiefen.



Abbildung 3: LF-2 Flachsonde[®] mit Silikonapplikator (LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland).

4.7 Studienuntersuchungen

4.7.1 Untersuchung der Studiengruppen

Probandengruppe

Am Vortag der Messungen wurde der Proband instruiert erschöpfende körperliche Tätigkeiten am Untersuchungstag sowie stärkere mechanische Irritationen des Untersuchungsareales (z.B. beim Zähneputzen) zu unterlassen und unmittelbar vor der Messung eine mindestens 2-stündige Flüssigkeits-, Nahrungs- und Nikotinkarenz einzuhalten. Bewegungen und Sprechen während der Examination waren zu vermeiden. Nach Aufklärung über Zweck und Ablauf der Studienuntersuchungen, schriftlicher Dokumentation des Einverständnisses und Erfassung der probandenbezogenen Studiendaten begann die Untersuchung des Probanden in sitzender Position in einem für diesen Zweck bereitgestellten Raum der operativen Intensivstation bei gleich gehaltenen Umgebungsbedingungen. Durch Einhaltung einer Ruhe- und Adaptationsphase von 30 Minuten sollte eine ausreichende Akklimatisation ermöglicht werden. Vor der Studienuntersuchung wurden Körpertemperatur, Blutdruck und Herzfrequenz ermittelt und das zu untersuchende Körperareal auf Unversehrtheit und Sauberkeit überprüft. Die Studienuntersuchung erfolgte zweimalig im Abstand von 7 Tagen unter gleichen Messbedingungen.

Intensivkontrollgruppe

Die Gruppe der Intensivkontrollpatienten wurde einmalig innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation untersucht. Nach Stabilisierung und Erholung vom direkten postoperativen Stress (mindestens 4 Stunden), einschließlich Extubation initial mechanisch beatmeter Patienten, erfolgte die Messung, den Patienten der Sepsisgruppe vergleichbar, im Bett liegend auf der operativen Intensivstation.

Sepsisgruppe

Bei jedem Patienten der Sepsisgruppe wurde, sobald klinische oder laborchemische Zeichen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schockes nachzuweisen waren, zum frühestmöglichen Zeitpunkt die erste Untersuchung durchgeführt, um auftretende mikrozirkula-

torische Störungen im Anfangsstadium zu erfassen. Alle Patienten hatten arterielle und zentralvenöse Katheter; 10 Patienten wurden zusätzlich mit einem invasiven hämodynamischen Monitoringverfahren (PiCCO plus[®], Version 7.0 nonUS, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) überwacht. Die Therapie des septischen Schockes erfolgte standardisiert entsprechend der Behandlungsempfehlungen (Dellinger et al. 2004): eine kalkulierte antibiotische Therapie wurde zunächst eingeleitet; innerhalb der ersten 6 Stunden wurde wiederholt Flüssigkeit in Form kristalloider und/oder kolloidaler (Gelatine oder Hydroxyethylstärke) Lösungen zugeführt, um einen adäquaten zentralvenösen Druck (ZVD, 8–12 mmHg) aufrecht zu erhalten. Bei einem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) ≤ 65 mmHg wurde Noradrenalin appliziert, bei einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung (SvO_2) $\leq 70\%$ wurde Dobutamin in einer Dosis von bis zu maximal $20 \mu\text{g/kg/min}$ gegeben. Bei drohendem oder manifestem respiratorischen Versagen wurden die Patienten intubiert und beatmet. Klinische, laborchemische, hämodynamische und VLS/LDF Messwerte wurden täglich bis zum Ende des Schockes oder maximal 7 Tage bestimmt und auf dem dazu vorgesehenen Formular (Abschnitt 9.1.4, Seite 83) dokumentiert. Eine Stunde vor der Messung wurden pflegerische (z.B. Körperpflege, Umbettung, Mundpflege und perorale Nahrungszufuhr) und physiotherapeutische Maßnahmen sowie andere körperliche Anstrengungen eingestellt. Die Intaktheit der Mundschleimhaut wurde überprüft. Eine halbstündige Ruhephase vor Beginn jeder Messung war einzuhalten. Pflegerische oder ärztliche Maßnahmen wurden während der jeweiligen Messung nicht durchgeführt. Die direkte Einwirkung fluoreszierenden Lichtes auf das Messareal wurde vermieden.

4.7.2 Untersuchungsablauf

Die Studienuntersuchungen wurden an Probanden und Patienten in gleicher Weise vorgenommen. Jede Messung wurde über einen ausreichend langen Zeitraum durchgeführt, insbesondere um vor der Aufzeichnung der Messdaten ein stabiles Signal zu erreichen.

Der Vorbereitung der Studienperson im Sinne einer sanften Reinigung der Mundschleimhaut mit sterilen Mullkompressen zur Entfernung eventuell vorhandener Sekretreste schloss sich die Untersuchung der bukkalen Mikrozirkulation an. Die LF-2 Flachsonde[®] (LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) (Abbildung 3, Seite 22) wurde nach Kalibration, die entsprechend der Herstellerangaben durchgeführt wurde, mit der vom Sondenhersteller empfohlenen sterilen Schutzhülle (Ultracover[®], Microtek[™] Medical B.V., Niederlande) versehen und in den für die Sonde vorgesehenen Silikonapplikator (LEA Medizintechnik GmbH,

Gießen, Deutschland) (Abbildung 3, Seite 22) eingelegt, welcher die korrekte Positionierung im Mundraum gewährleisten sollte. Unter leichtem Zug am rechten Mundwinkel wurde die Sonde mit Applikator zwischen bukkale Mundschleimhaut und Zahnreihe geführt. Die simultane Aufnahme und Speicherung der Studienparameter in zwei unterschiedlichen Gewebetiefen (2 mm und 6 mm) über 300 Sekunden begannen nach ausreichender Adaptation und Stabilisierung der Werte unter optischer Kontrolle am Gerätebildschirm, so dass zur späteren Datenanalyse pro Messung 150 Messwerte zur Verfügung standen.

4.8 Datenerhebung

Erhebung probanden- und patientenbezogener Daten

Die demographischen, klinischen und paraklinischen Informationen der Patienten wurden dem elektronischen Patientendatenmanagementsystem COPRA[®] (COPRA System GmbH, Sasbachwalden, Deutschland) entnommen, darunter auch die Severity Scores APACHE II (Knaus et al. 1985), SOFA (Vincent et al. 1996) und SAPS II (Le Gall et al. 1993), die zur Einschätzung des klinischen Zustandes und der Prognose der Patienten mit herangezogen wurden. Bei Personen der Probandengruppe wurde vor dem Beginn der ersten Untersuchung eine Eigenanamnese erhoben. Alle relevanten Daten wurden dann auf entsprechenden Datenerfassungsbögen (Abschnitt 9.1.3, Seite 81 f und 9.1.4, Seite 83) festgehalten und im Verlauf mit den aus den Mikrozirkulationsmessungen gewonnenen Daten auf einen Computer übertragen und mit der Software Microsoft[®] EXCEL 2002 für Windows[®] vorverarbeitet.

Erhebung der Mikrozirkulationsparameter

An der Mundschleimhaut wurden bei allen Studienteilnehmern in einer 5-minütigen Aufzeichnungsphase in Ruhe 150 einzelne Messwerte für Hämoglobinsauerstoffsättigung und Blutfluss gewonnen. Die aus den Messungen mit dem O2C[®] gewonnenen Mikrozirkulationsdaten wurden zunächst auf der Festplatte des Gerätes gespeichert und mittels Speichermedium zur weiteren Bearbeitung mit der Software Microsoft[®] EXCEL 2002 für Windows[®] auf einen Computer übertragen.

4.9 Beschreibung angewandter statistischer Verfahren

Die Analyse der gesammelten Daten erfolgte mit dem Computerprogramm „Statistical Package for Social Sciences“ 13.0 für Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL USA).

Um die Normalverteilung der Daten zu überprüfen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test eingesetzt. Da die getesteten Variablen der Mikrozirkulationsmessungen nicht normalverteilt waren, wurden insbesondere auch unter dem Aspekt kleiner Stichproben nicht-parametrische Testverfahren zur Auswertung angewandt. Verteilungsunterschiede zwischen den Gruppen wurden je nach Erforderlichkeit mit dem Chi-Quadrat-Test, dem exakten Test nach Fisher und dem Mann-Whitney-U-Test unter Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Paarvergleiche überprüft. Um die Entwicklung der mikrovaskulären Perfusion in jeder Gruppe zu untersuchen, wurde der Friedman-Test durchgeführt. Um mögliche Korrelationen zwischen den Variablen aufzudecken, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) ermittelt. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman misst, wie gut eine monotone Funktion den Zusammenhang zwischen zwei ordinalskalierten Variablen beschreiben kann, ist dabei auch für nicht-lineare Zusammenhänge verwendbar und sehr robust gegenüber „Ausreißern“. Um die Reproduzierbarkeit der Mikrozirkulationsmessungen mit dem O2C® zu beurteilen, wurden die Interklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) als dimensionslose Maße für den Grad des linearen Zusammenhanges zwischen zwei Stichproben und das 95 %-Konfidenzintervall als Maß für die Präzision der Lageschätzung für die intraindividuelle Reproduzierbarkeit der Messdaten unter Verwendung von Cronbachs α Reliabilitätsanalyse errechnet. Hierbei zeigen hohe Werte ($\geq 0,7$) eine gute Reliabilität an (Cohen 1960). Der Variationskoeffizient (CV) wurde als relative Standardabweichung des arithmetischen Mittels kalkuliert. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

Zur Beschreibung wurden kategoriale Daten als n(%) und kontinuierliche Daten als Median mit 25–75 % Interquartilabstand (IQ) oder Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) dargestellt, falls nicht anders angegeben. Die graphische Darstellung statistisch signifikanter Ergebnisse der Mikrozirkulationsmessungen erfolgte in Form von „Boxplots“, mit denen es möglich ist, Eigenschaften einer Verteilung mittels Minimum, Maximum, oberem und unterem Quartil sowie dem Median darzustellen und bedeutsame Unterschiede in gegenübergestellten Teilstichproben sichtbar zu machen. Dabei stellt der schwarze Balken innerhalb der Box den Medianwert dar. Untere und obere Grenze der Box entsprechen der 25sten und 75sten Perzentile. In dem Bereich dazwischen (Interquartilabstand) befinden sich 50 % aller Beobachtungen, während der Bereich zwischen Median und oberer bzw. unterer Begrenzung

der Box jeweils 25 % aller Beobachtungen enthält. Die „Schnurrhaare“ beschreiben die Lage von Messwerten bis zum 1,5fachen der Boxenlänge (Minimum und Maximum). Zwischen ihnen und der jeweiligen Boxengrenze liegen wiederum 25 % aller Beobachtungen. „Ausreißer“ oder „Extremwerte“ sind besonders stark abweichende Messwerte, die sich außerhalb dieses Bereiches befinden (mehr als 1,5 Boxenlängen entfernt von der Box). Diese sind mit einem Kreis (○) markiert.

5 Ergebnisse

5.1 Demographische Daten der Studiengruppen

5.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung der Studiengruppen

In dem Untersuchungszeitraum von 17 Monaten wurden 49 Personen in die Studie eingeschlossen. Die Anzahl weiblicher Teilnehmer betrug 23 (46,9 %). In die Probandengruppe wurden 20 Personen, jeweils 10 Männer und 10 Frauen, aufgenommen. Die Sepsisgruppe umfasste 21 Patienten. Davon waren 10 (47,6 %) Frauen. 8 Patienten, davon 3 (37,5 %) Frauen, wurden in die Intensivkontrollgruppe eingeschlossen. Die Probandengruppe war mit 25 [24–46] Jahren signifikant jünger als die Sepsisgruppe oder die Intensivkontrollgruppe mit 65 [57–69] bzw. 63 [51–72] Jahren ($p < 0,01$), die sich hinsichtlich ihres Alters nicht signifikant voneinander unterschieden ($p = 0,922$). Körpergewicht und Body-Mass-Index waren in allen 3 Gruppen untereinander vergleichbar ($p > 0,05$). Die Basischarakteristika der Probandengruppe und der Patientengruppen sind als Anzahl (n) bzw. Median [25–75 % Interquartilabstand] in Tabelle 1 zu sehen.

Tabelle 1: Ausgewählte demographische Daten der Studiengruppen

n=49	Probanden- gruppe	Intensivkontroll- gruppe	Sepsis- gruppe
Anzahl (n)	20	8	21
Alter, Jahre	25 [24–46]	63 [51–72]	65 [57–69]
Geschlechtsverteilung (n), m;w	10;10	5;3	11;10
Körpergewicht, kg	68 [56–81]	72 [68–76]	76 [61–85]
BMI, kg/m ²	22 [20–26]	25 [24–28]	25 [22–29]

5.1.2 Admissionscharakteristika, Verweildauer und Letalität der Patienten der Sepsisgruppe und der Intensivkontrollgruppe

Die Verweildauer der Patienten der Sepsisgruppe und der Intensivkontrollgruppe auf der Intensivstation betrug im Median 7 [2–17] Tage. Dabei war die Verweildauer der Sepsisgruppe mit 15 [7–20] Tagen signifikant länger als in der Intensivkontrollgruppe mit 1 [1–2] Tag ($p < 0,01$) (Tabelle 2, Seite 29).

Die Severity Scores SAPS II (Le Gall et al. 1993), APACHE II (Knaus et al. 1985) und SOFA (Vincent et al. 1996) der Intensivkontrollgruppe an Tag 1 waren im Vergleich mit der Sepsisgruppe signifikant niedriger ($p < 0,01$). Hinsichtlich der Komorbiditäten war kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen zu verzeichnen (Tabelle 2).

Von den 8 Patienten der Intensivkontrollgruppe wurden 4 nach intraabdominellen Eingriffen (2 Pankreasresektionen, 1 Magenresektion, 1 Leberteilresektion), 2 nach thoraxchirurgischen Operationen, 1 Patient nach Thyreoidektomie und 1 Patient nach Entfernung eines Hirntumors postoperativ auf der Intensivstation überwacht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ausgewählte Charakteristika der Intensivkontrollgruppe und der Sepsisgruppe an Tag 1

n = 29	Intensivkontroll- gruppe n = 8	Sepsis- gruppe n = 21	p-Wert*
Severity Scores, Median [IQ]			
SAPS II Score	23 [14–31]	50 [44–67]	0,001
APACHE II Score	10 [8–18]	25 [22–36]	<0,001
SOFA Score	3 [1–5]	8 [5–11]	0,006
Komorbiditäten, n (%)			
Diabetes mellitus	2 (25)	4 (19)	1,000
COPD	2 (25)	1 (4,8)	0,176
Malignom	5 (62,5)	9 (42,9)	0,427
Sepsisfokus, n (%)			
Abdomen	-	12 (57,1)	-
Respirationstrakt	-	5 (23,8)	-
Blutstrom	-	3 (14,3)	-
Anderes	-	1 (4,8)	-
Medikation, n; Median [IQ]			
Sufentanil, mg/h	-	19; 0,05 [0,03–0,08]	-
Midazolam, mg/h	-	13; 6 [5–12]	-
Propofol, mg/h	-	4; 130 [70–190]	-
Noradrenalin, µg/kg/min	-	21; 0,37 [0,17–0,53]	-
Dobutamin, µg/kg/min	-	9; 4,8 [3,8–10,0]	-
Verweildauer, d; Median [IQ]	1 [1–2]	15 [7–20]	<0,001
Letalität, n (%)	-	10 (47,6)	-

IQ=Interquartilabstand; * $p \leq 0,05$ für ermittelte Parameter der Intensivkontrollgruppe und der Sepsisgruppe im Vergleich.

Als Sepsisfoci ließen sich in der Gruppe der Sepsispatienten in 57,1 % (n=12) intra-abdominelle Organe identifizieren. Bei 5 Patienten (23,8 %) waren Erkrankungen des Respirationstraktes für die generalisierte Infektion verantwortlich. Bei 3 Patienten der Sepsisgruppe (14,3 %) war eine Katheterinfektion als Ursache nachzuweisen. Bei einem Patienten (4,8 %) wurde keine Ursache gefunden. Alle Patienten der Sepsisgruppe wurden mit Noradrenalin in einer medianen Dosierung von 0,37 [0,17–0,53] µg/kg/min behandelt. Neun Patienten erhielten Dobutamin (Tabelle 2, Seite 29). Von den 49 in die Studie aufgenommenen Personen verstarben 10 (20,4 %), wobei alle Verstorbenen Patienten der Sepsisgruppe waren. Die Letalität des septischen Schockes betrug 47,6 %. Zwei Patienten verstarben an Tag 2, zwei weitere an Tag 3 und 6 Patienten verstarben nach Tag 7 auf der Intensivstation.

5.2 Mikrozirkulationsdaten

5.2.1 Reproduzierbarkeit der Mikrozirkulationsparameter in der Probandengruppe

Zwanzig gesunde Probanden, 10 Männer und 10 Frauen im Alter von 21 bis 74 Jahren (medianes Alter 25 [24–46] Jahre), wurden untersucht. Hinsichtlich der erhobenen und in Tabelle 3 dargestellten Parameter ergaben sich im Vergleich von Messung 1 zu Messung 2 keine signifikanten Verteilungsunterschiede ($p > 0,05$).

Tabelle 3: Charakteristika der Probandengruppe

n=20	Messung 1			Messung 2		
	MW ± SD	Min/Max	Median [IQ]	MW ± SD	Min/Max	Median [IQ]
Alter, Jahre	34 ± 17	21/74	25 [24–46]	34 ± 17	21/74	25 [24–46]
BMI, kg/m²	23 ± 9	19/38	22 [20–26]	23 ± 9	19/38	22 [20–26]
Mittlerer RR, mmHg	89 ± 7	80/103	90 [81–93]	87 ± 7	70/98	88 [83–93]
Herzfrequenz, min⁻¹	66 ± 7	56/88	64 [60–71]	68 ± 8	60/88	68 [64–71]
Körpertemp., °C	36,6 ± 0,9	36,5/36,8	36,7 [36,6–36,7]	36,6 ± 0,1	36,4/36,8	36,6 [36,5–36,7]
Hauttemp., °C	31,6 ± 1,4	29,1/33,2	31,9 [30,3–32,8]	31,9 ± 1,2	29,5/34,0	31,9 [31,3–33,0]

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum, IQ = Interquartilsabstand, BD = Blutdruck.

Mikrozirkulationsparameter der Probandengruppe

Die Ergebnisse der Mikrozirkulationsmessungen an der Mundschleimhaut der Probandengruppe zu den Messzeitpunkten 1 und 2 sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Reliabilität der Mikrozirkulationsparameter der Probandengruppe

n=20	Messung 1		Messung 2		Reproduzierbarkeit °			
	MW ± SD	Median [IQ]	MW ± SD	Median [IQ]	CV (%)	ICC	95 % CI	p-Wert *
Mundschleimhaut 2 mm								
μHbO₂, %	86 ± 8	88 [80–92]	86 ± 5	86 [82–89]	7,5	0,70	0,20–0,88	0,006
Flow, AU	134 ± 105	79 [48–242]	96 ± 79	53 [37–163]	63,9	0,87	0,68–0,95	<0,001
Mundschleimhaut 6 mm								
μHbO₂, %	91 ± 5	89 [87–96]	89 ± 3	88 [87–90]	4,0	0,70	0,25–0,88	0,006
Flow, AU	358 ± 74	378 [341–410]	307 ± 57	299 [252–358]	29,2	0,67	0,17–0,87	0,010

μHbO₂=mikrovaskuläre Hämoglobinsauerstoffsättigung, Flow=mikrovaskulärer Blutfluss, AU=Arbitrary Units, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, IQ=Interquartilabstand, CV=mittlerer Variationskoeffizient beider Messungen, ICC=Interklassenkorrelationskoeffizient, CI=Konfidenzintervall; ° zwischen Messung 1 und 2, *p≤0,05 für die ermittelten Parameter der Messungen 1 und 2 der Probandengruppe im Vergleich.

Sowohl die Hämoglobinsauerstoffsättigung (μHbO₂) als auch der Blutfluss (Flow) wiesen in den Messungen des tiefen Kanals jeweils kontinuierlich höhere Messwerte sowie eine geringere Variabilität auf als im oberflächlichen Kanal (Tabelle 4).

Die μHbO₂ der Mundschleimhaut betrug im Median 88[80–92] % respektive 86[82–89] % im oberflächlichen und 89[87–96] % respektive 88[87–90] % im tiefen Messkanal und variierte zwischen 4,0–7,5 %. Der Flow zeigte in beiden Gewebeindringtiefen mit 29,2–63,9 % eine höhere Variabilität. Im oberflächlichen Kanal waren mediane Flusswerte von 79[48–242] AU bzw. 53[37–163] AU, im tiefen Kanal von 378[341–410] AU bzw. 299[252–358] AU messbar. Der intraindividuelle Interklassenkorrelationskoeffizient (ICC) nahm Werte zwischen 0,67 und 0,87 für Hämoglobinsauerstoffsättigung und Blutfluss beider Messkanäle bei einem p≤0,01 an (Tabelle 4).

5.2.2 Einfluss eines komplikationslosen, chirurgischen Elektiveingriffes auf die Mikrozirkulationsparameter der Intensivkontrollgruppe

Acht Patienten nach komplikationslosen, operativen Elektiveingriffen wurden in die Intensivkontrollgruppe eingeschlossen. Die klinischen und laborchemischen Parameter dieser Studiengruppe an Tag 1 sind als Mediane [25–75 % Interquartilabstand] im Vergleich zu denen der Sepsisgruppe in Tabelle 5 dargestellt.

Herzfrequenz, zentralvenöser Druck, Serumkreatinin, Leukozytenzahl, C-reaktives Protein und Laktatspiegel waren bei den Patienten der Intensivkontrollgruppe niedriger, die Hämoglobinkonzentration und der Quickwert höher als bei den Patienten der Sepsisgruppe (Tabelle 5).

Tabelle 5: Klinische und laborchemische Parameter der Studiengruppen an Tag 1

Parameter	Probanden- gruppe n = 20	Intensivkontroll- gruppe n = 8	Sepsis- gruppe n = 21	p-Wert*
Körpertemperatur, °C	36,7 [36,6–36,7]	36,8 [36,5–37,1]	37,1 [36,6–38,1]	0,187
HF, min ⁻¹	64 [60–71]	85 [66–89]	103 [88–117]	0,010
MAD, mmHg	90 [81–93]	72 [66–86]	78 [73–84]	0,272
ZVD, mmHg	-	6 [5–10]	10 [8–12]	0,025
Hb, mmol/l	-	7,3 [5,7–7,8]	5,8 [5,2–6,2]	0,026
Hk, %	-	0,32 [0,28–0,34]	0,28 [0,26–0,30]	0,104
Leukozyten, Gpt/l	-	9,3 [7,0–11,7]	16,3 [12,1–22,2]	0,020
Thrombozyten, 10 ³ /μl	-	137 [95–352]	153 [111–248]	0,894
Quickwert, %	-	101 [83–109]	70 [50–82]	0,003
aPTT, sec	-	35 [27–36]	51 [46–67]	<0,001
CRP, mg/l	-	18,1 [2,0–37,0]	149 [93–300]	<0,001
Crea, μmol/l	-	74 [64–80]	99 [80–162]	0,014
Bili, μmol/l	-	13 [9–24]	23 [10–36]	0,193
Laktat, mmol/l	-	1,0 [0,8–1,3]	2,4 [1,5–3,6]	<0,001
BGA, arteriell				
pH	-	7,39 [7,36–7,43]	7,39 [7,33–7,47]	0,903
pO ₂ , kPa	-	12,1 [10,4–13,9]	10,6 [9,7–13,0]	0,205
pCO ₂ , kPa	-	5,6 [5,5–6,1]	5,2 [4,9–6,0]	0,277
SaO ₂ , %	-	96,1 [94,6–96,9]	94,5 [93,3–96,0]	0,097
ScO ₂ , %	-	76,9 [74,1–79,8]	78,1 [72,3–83,4]	0,726
FiO ₂ , %	-	0,21 [0,21–0,27]	0,41 [0,36–0,50]	<0,001
paO ₂ /FiO ₂ , mmHg	-	389 [321–497]	183 [160–242]	0,001

*p ≤ 0,05 für alle ermittelten Parameter der Intensivkontrollgruppe und der Sepsisgruppe im Vergleich.

Mikrozirkulationsparameter der Intensivkontrollgruppe

Die Ergebnisse der Mikrozirkulationsmessungen an der Mundschleimhaut der Intensivkontrollgruppe sind im Vergleich zu der Probandengruppe an Tag 1 als Median [25–75 % Interquartilabstand] in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Mikrozirkulationsparameter der Probandengruppe und der Intensivkontrollgruppe an Tag 1

n=28	Probandengruppe n=20	Intensivkontrollgruppe n=8	p-Wert*
Mundschleimhaut 2 mm			
μHbO₂, %	88 [80–92]	88 [82–94]	0,583
Flow, AU	79 [48–242]	207 [183–269]	0,030
Mundschleimhaut 6 mm			
μHbO₂, %	89 [87–96]	90 [76–92]	0,306
Flow, AU	378 [341–410]	236 [222–249]	0,001

* $p \leq 0,05$ für alle ermittelten Mikrozirkulationsparameter der Probandengruppe und der Intensivkontrollgruppe im Vergleich.

Mit 88 [82–94] % in 2 mm und 90 [76–92] % in 6 mm Messtiefe unterschied sich die Hämoglobinsauerstoffsättigung der Intensivkontrollgruppe nicht signifikant von den Messwerten der Probandengruppe mit 88 [80–92] % und 89 [87–96] % ($p \geq 0,306$) (Tabelle 6).

Der Blutfluss der Mundschleimhaut der Intensivkontrollgruppe war im oberflächlichen Messkanal mit 207[183–269]AU signifikant höher als der der Probandengruppe mit 79[48–242]AU ($p=0,03$) (Abbildung 4 und Tabelle 6, Seite 33).

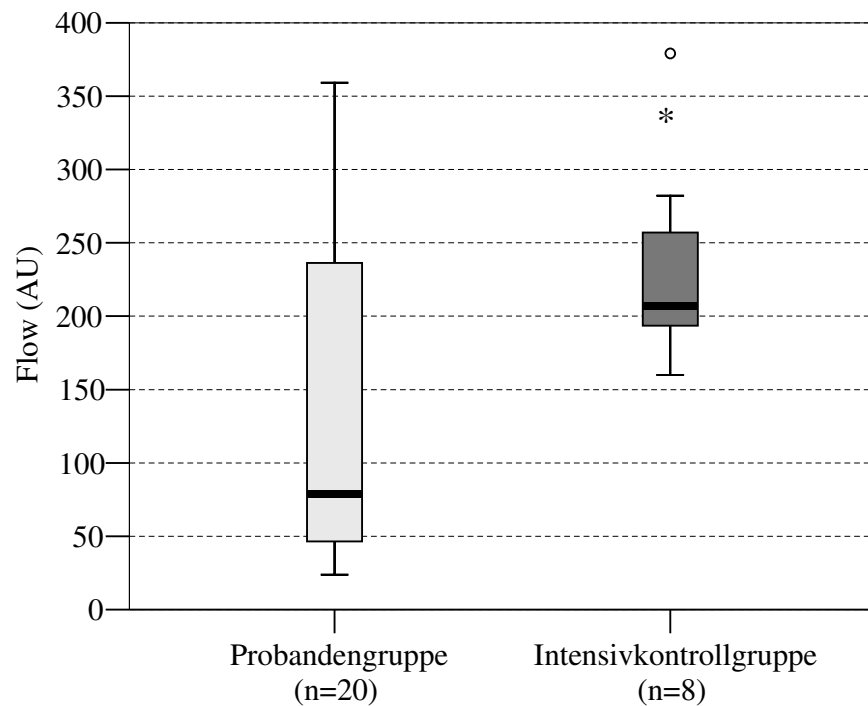


Abbildung 4: Flow der oberflächlichen Mundschleimhaut (2mm) der Probandengruppe und der Intensivkontrollgruppe an Tag 1 im Vergleich; Flow(AU)=mikrovaskulärer Blutfluss (Arbitrary Units); $*p \leq 0,05$ Flow der Probandengruppe versus Intensivkontrollgruppe; ° „Ausreißer“, beschreibt einen Messwert, der 1,5 bis 3 Boxenlängen entfernt ist.

Während in 2mm Tiefe der Blutfluss der Mundschleimhaut der Intensivkontrollpatienten signifikant höher war als der der Probanden, war in 6mm Tiefe ein signifikant niedrigerer Blutfluss zu verzeichnen (236 [222–249] AU vs. 378 [341–410] AU; $p=0,001$) (Abbildung 5 und Tabelle 6, Seite 33).

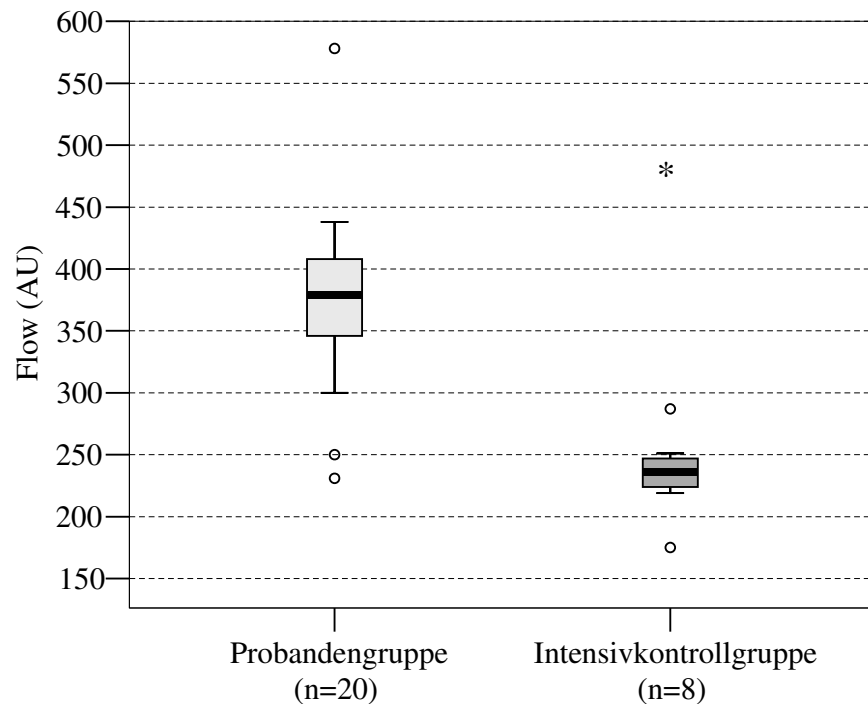


Abbildung 5: Flow der tiefen Mundschleimhaut (6mm) der Probandengruppe und der Intensivkontrollgruppe an Tag 1 im Vergleich; Flow(AU)=mikrovaskulärer Blutfluss (Arbitrary Units); * $p \leq 0,05$ Flow der Probandengruppe versus Intensivkontrollgruppe; ° „Ausreißer“, beschreibt einen Messwert, der 1,5 bis 3 Boxenlängen entfernt ist.

5.2.3 Einfluss des septischen Schockes auf die Mikrozirkulationsparameter der Sepsisgruppe

Die klinisch-laborchemischen Daten der Sepsisgruppe an Tag 1 sind im Vergleich zu denen der Intensivkontrollgruppe in Tabelle 5 auf Seite 32 dargestellt.

Die Sepsisgruppe wies signifikant höhere Messwerte hinsichtlich HF (103 [88–117] vs. 85 [66–89] min⁻¹; p=0,010), ZVD (10 [8–12] vs. 6 [5–10] mmHg; p=0,025), Serumkreatinin (99 [80–162] vs. 74 [64–80] µmol/l; p=0,014), Leukozytenzahl (16,3 [12,1–22,2] vs. 9,3 [7,0–11,7] Gpt/l, p=0,020), CRP (149 [93–300] vs. 18,1 [2,0–37,0] mg/l; p<0,001), Laktat Spiegel (2,4 [1,5–3,6] vs. 1,0 [0,8–1,3] mmol/l; p=0,001) und einen signifikant niedrigeren Hb-Wert (5,8 [5,2–6,2] vs. 7,3 [5,7–7,8] mmol/l; p=0,026) auf als die Intensivkontrollgruppe. Der MAD beider Gruppen war vergleichbar (78 [73–84] vs. 72 [66–86] mmHg; p=0,272) (Tabelle 5, Seite 32). Die Sepsisgruppe unterschied sich von der Intensivkontrollgruppe hinsichtlich der Schwere der Gesundheitsstörung, jedoch nicht bezüglich Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und BMI. Alle Patienten der Sepsisgruppe erhielten Noradrenalin in einer medianen Dosierung von 0,37 [0,17–0,53] µg/kg/min. Kein Patient der Intensivkontrollgruppe wurde mit vasokonstriktiven Substanzen behandelt (Tabelle 2, Seite 29). Die Letalität der Patienten im septischem Schock betrug 47,6 %.

Mikrozirkulationsparameter der Sepsisgruppe

Die Ergebnisse der Mikrozirkulationsmessungen an der Mundschleimhaut der Sepsisgruppe an Tag 1 sind im Vergleich mit der Probandengruppe als Median [25–75 % Interquartilsabstand] in Tabelle 7 zu sehen.

Tabelle 7: Mikrozirkulationsparameter der Probandengruppe und der Sepsisgruppe an Tag 1

n=41	Probandengruppe n=20	Sepsisgruppe n=21	p-Wert*
Mundschleimhaut 2 mm			
µHbO₂, %	88 [80–92]	85 [78–90]	0,383
Flow, AU	79 [48–242]	109 [46–237]	0,761
Mundschleimhaut 6 mm			
µHbO₂, %	89 [87–96]	82 [77–84]	<0,001
Flow, AU	378 [341–410]	333 [238–403]	0,123

*p≤0,05 für ermittelte Mikrozirkulationsparameter der Probanden- und Sepsisgruppe im Vergleich.

Die Patienten der Sepsisgruppe wiesen der Gruppe der Probanden vergleichbar im tiefen Messkanal kontinuierlich höhere Blutflusswerte auf als im oberflächlichen. Im Vergleich der beiden Gruppen traten bezüglich des Flow in beiden Messkanälen keine signifikanten Verteilungsunterschiede auf (Tabelle 7, Seite 36).

Bei den Patienten der Sepsisgruppe fand sich im Vergleich mit der Probandengruppe im tiefen Messkanal jedoch eine signifikant niedrigere Hämoglobinsauerstoffsättigung (82 [77–84] AU vs. 89 [87–96] AU; $p < 0,001$) (Abbildung 6 und Tabelle 7, Seite 36).

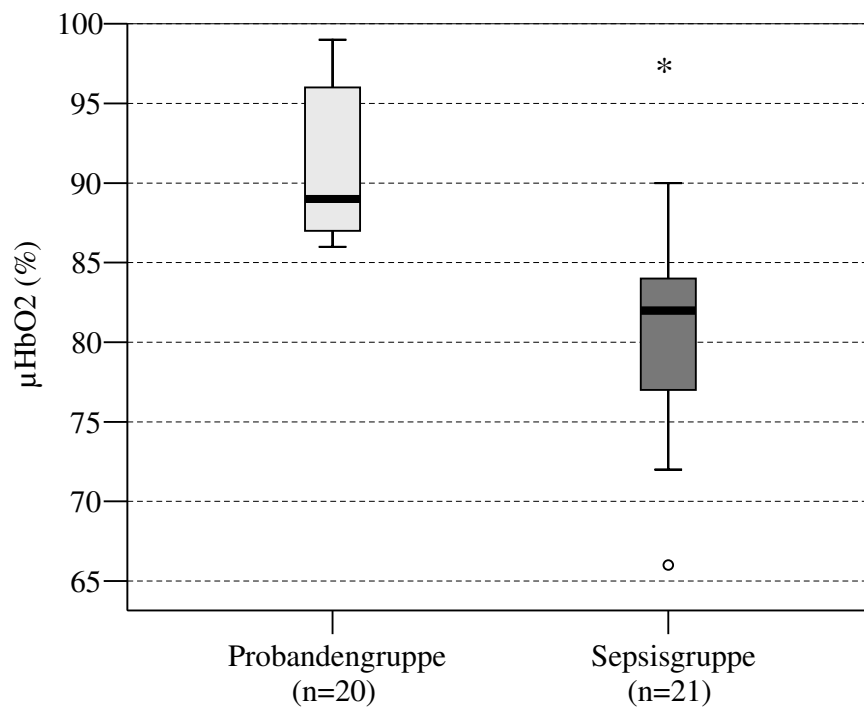


Abbildung 6: μHbO_2 der tiefen Mundschleimhaut (6 mm) der Probandengruppe und der Sepsisgruppe an Tag 1 im Vergleich; $\mu\text{HbO}_2(\%)$ =mikrovaskuläre Hämoglobinsauerstoffsättigung; $*p \leq 0,05$ μHbO_2 der Probandengruppe versus Sepsisgruppe; $^\circ$ „Ausreißer“, beschreibt einen Messwert, der 1,5 bis 3 Boxenlängen entfernt ist.

Korrelation der Mikrozirkulationsparameter mit Parametern der Makrohämodynamik

Bei der Analyse der mittels Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren gewonnenen Mikrozirkulationsparameter fand sich keine Korrelation mit dem Herzzeitvolumen (HZV), der Hämoglobinkonzentration (Hb) und dem Hämatokritwert (Hk) bei den Patienten der Sepsisgruppe, während der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) signifikant mit dem oberflächlichen Mundschleimhautblutfluss korrelierte (Tabelle 8).

Tabelle 8: Korrelation der Mikrozirkulationsparameter mit Parametern der Makrohämodynamik, Hämoglobinkonzentration und Hämatokritwert

	MAD		HZV		Hämoglobin		Hämatokrit	
	CC	p-Wert*	CC	p-Wert*	CC	p-Wert*	CC	p-Wert*
Mundschleimhaut 2 mm								
μHbO ₂	0,035	0,721	0,198	0,192	0,117	0,177	0,122	0,158
Flow	0,225	0,019	0,243	0,108	0,086	0,323	0,081	0,353
Mundschleimhaut 6 mm								
μHbO ₂	0,058	0,549	0,138	0,365	0,039	0,656	0,062	0,477
Flow	-0,012	0,910	0,104	0,528	-0,145	0,111	-0,147	0,106

MAD=mittlerer arterieller Blutdruck, HZV=Herzzeitvolumen, CC=Korrelationskoeffizient;
 *p≤0,05 für die ermittelten Mikrozirkulationsparameter der Sepsisgruppe im Vergleich mit dem jeweiligen Parameter der Makrohämodynamik, der Hämoglobinkonzentration oder dem Hämatokritwert.

5.2.4 Zusammenhang zwischen den Mikrozirkulationsparametern und dem Überleben der Sepsisgruppe

Die klinisch-laborchemischen Daten der überlebenden und verstorbenen Patienten der Sepsisgruppe sind als Mediane [25–75 % Interquartilabstand] in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Klinische und laborchemische Parameter der überlebenden und verstorbenen Patienten der Sepsisgruppe

Parameter	Überlebende (n = 11)	Verstorbene (n = 10)	p-Wert*
Alter, Jahren	61 [56–67]	66 [55–76]	0,306
APACHE II Score	25 [23–27]	28 [20–43]	0,396
SOFA Score	6 [4–11]	9 [7–12]	0,167
SAPS II Score	49 [43–65]	54 [42–80]	0,503
Körpertemperatur, °C	37,5 [36,5–38,1]	36,9 [36,7–37,7]	0,397
HF, min ⁻¹	107 [88–122]	98 [76–115]	0,526
MAD, mmHg	78 [75–90]	78 [70–82]	0,397
HZV, l/min	8,8 [7,9–9,7]	8,4 [6,2–9,1]	0,337
ZVD, mmHg	11 [7–15]	9,5 [8,0–12,3]	0,548
Hb, mmol/l	5,9 [5,1–6,4]	5,5 [5,1–6,1]	0,549
Hk, %	0,28 [0,25–0,29]	0,29 [0,25–0,32]	0,595
Leukozyten, Gpt/l	16,4 [7,4–20,7]	16,1 [12,1–23,8]	0,944
Thrombozyten, 10 ³ /μl	235 [122–280]	140 [89–162]	0,091
Quickwert, %	76 [70–85]	50 [27–72]	0,015
CRP, mg/l	142 [92–258]	237 [97–320]	0,275
PCT, μg/l	2,3 [1,2–21,6]	17,4 [4,7–31,6]	0,205
Crea, μmol/l	80 [76–100]	126 [99–180]	0,062
Bili, μmol/l	15 [8–31]	31 [11–61]	0,105
Laktat, mmol/l	2,3 [1,5–3,3]	3,0 [2,2–5,0]	0,322
BGA, arteriell			
pH	7,46 [7,36–7,48]	7,37 [7,28–7,41]	0,121
pO ₂ , kPa	11,0 [9,9–12,6]	9,7 [9,3–14,2]	0,291
pCO ₂ , kPa	5,1 [5,0–5,8]	5,8 [4,9–6,5]	0,291
SaO ₂ , %	94,8 [94,3–96,7]	94,1 [91,3–95,6]	0,139
ScO ₂ , %	81,4 [71,6–86,0]	77,7 [74,0–80,1]	0,673
FiO ₂ , %	0,40 [0,35–0,46]	0,46 [0,41–0,50]	0,257
paO ₂ /FiO ₂ , mmHg	219 [182–259]	169 [146–236]	0,071
Medikation, n;Median [IQ]			
Sufentanil, n; mg/h	10; 0,05 [0,04–0,06]	9; 0,08 [0,03–0,18]	0,436
Midazolam, n;mg/h	7; 6 [4–8]	6; 9 [6–12]	0,329
Propofol, n; mg/h	2; 80 [60–100]	2; 180 [160–200]	0,121
Noradrenalin, μg/kg/min	11; 0,3 [0,17–0,73]	10; 0,43 [0,25–0,51]	0,526
Dobutamin, μg/kg/min	6; 7,3 [3,9–10,0]	3; 4,8 [3,4–8,2]	0,599
Verweildauer, d	13 [7–18]	16 [10–28]	0,359

*p≤0,05 für alle ermittelten Parameter überlebender und verstorbener Sepsispatienten im Vergleich.

Die Sterblichkeit der Patienten im septischen Schock (n=21) auf der Intensivstation betrug 47,6 % (n=10) (Tabelle 2, Seite 29). Die überlebenden Patienten der Sepsisgruppe waren mit einem medianen Alter von 61 [56–67] Jahren etwas jünger als die verstorbenen mit 66 [55–76] Jahren (Tabelle 9, Seite 39). Die Altersdifferenz war nicht signifikant (p=0,306). Die Verweildauer der überlebenden und verstorbenen Patienten der Sepsisgruppe unterschied sich mit 13 [7–18] Tagen und 16 [10–28] Tagen nicht signifikant (p=0,359). Auch hinsichtlich der erhobenen Severity Scores APACHE II, SOFA und SAPS II, sedierender und vasoaktiver Medikation, entzündlicher oder makrohämodynamischer Parameter ergaben sich keine signifikanten Verteilungsunterschiede (Tabelle 9, Seite 39).

Mikrozirkulationsparameter überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe an Tag 1

Die Ergebnisse der Mikrozirkulationsmessungen an der Mundschleimhaut überlebender und verstorbener septischer Patienten an Tag 1 sind als Mediane [25–75 % Interquartilabstand] in Tabelle 10 zu sehen.

Tabelle 10: Mikrozirkulationsparameter der überlebenden und verstorbenen Patienten der Sepsisgruppe an Tag 1

n=21	Überlebende n=11	Verstorbene n=10	p-Wert*
Mundschleimhaut 2 mm			
μHbO₂, %	86 [83–93]	79 [75–86]	0,049
Flow, AU	115 [51–278]	51 [22–205]	0,260
Mundschleimhaut 6 mm			
μHbO₂, %	83 [79–86]	79 [74–83]	0,231
Flow, AU	339 [178–403]	324 [245–402]	0,922

*p≤0,05 für alle ermittelten Parameter überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe im Vergleich.

Es traten keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Sepsispatienten hinsichtlich des oberflächlichen und tiefen Blutflusses und der tiefen Hämoglobinsauerstoffsättigung an Tag 1 der Mikrozirkulationsmessungen auf (Tabelle 10).

Die verstorbenen Patienten der Sepsisgruppe wiesen mit 79 [75–86] % eine signifikant niedrigere Hämoglobinsauerstoffsättigung an der oberflächlichen Mundschleimhaut auf als die überlebenden mit 86 [83–93] % ($p=0,049$) (Abbildung 7 und Tabelle 10, Seite 40).

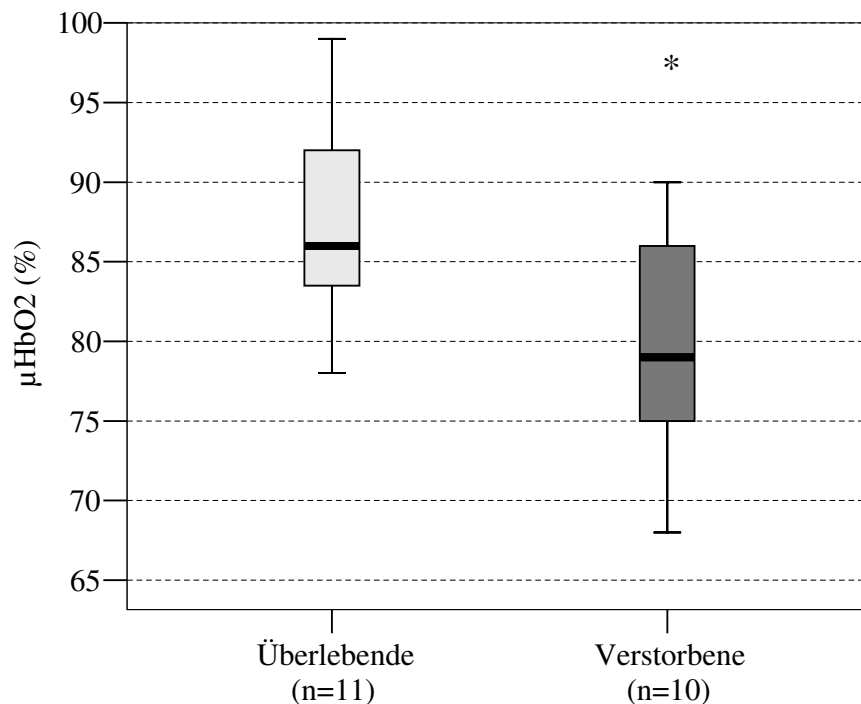


Abbildung 7: μHbO_2 der oberflächlichen Mundschleimhaut (2mm) überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe an Tag 1 im Vergleich; $\mu\text{HbO}_2(\%)$ =mikrovaskuläre Hämoglobinsauerstoffsättigung; $*p \leq 0,05$ μHbO_2 überlebender versus verstorbener Sepsispatienten.

Mikrozirkulationsparameter überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe im Verlauf

Die Entwicklung der mikrovaskulären Parameter μHbO_2 und Flow an der Mundschleimhaut der Patienten der Sepsisgruppe von Tag 1 bis Tag 7 der Studienuntersuchungen ist im Hinblick auf das Überleben in den Abbildungen 8 bis 11 (Seite 42 ff) zu verfolgen.

Im Verlauf des intensivstationären Aufenthaltes trat bei den überlebenden Patienten der Sepsisgruppe an Tag 2 ein vorübergehender Anstieg des oberflächlichen Mundschleimhautblutflusses auf, der sich signifikant von dem der verstorbenen Patienten unterschied (264 [123–318] AU vs. 37 [19–215] AU; $p=0,04$) und nach Tag 2 wieder absank (Abbildung 8).

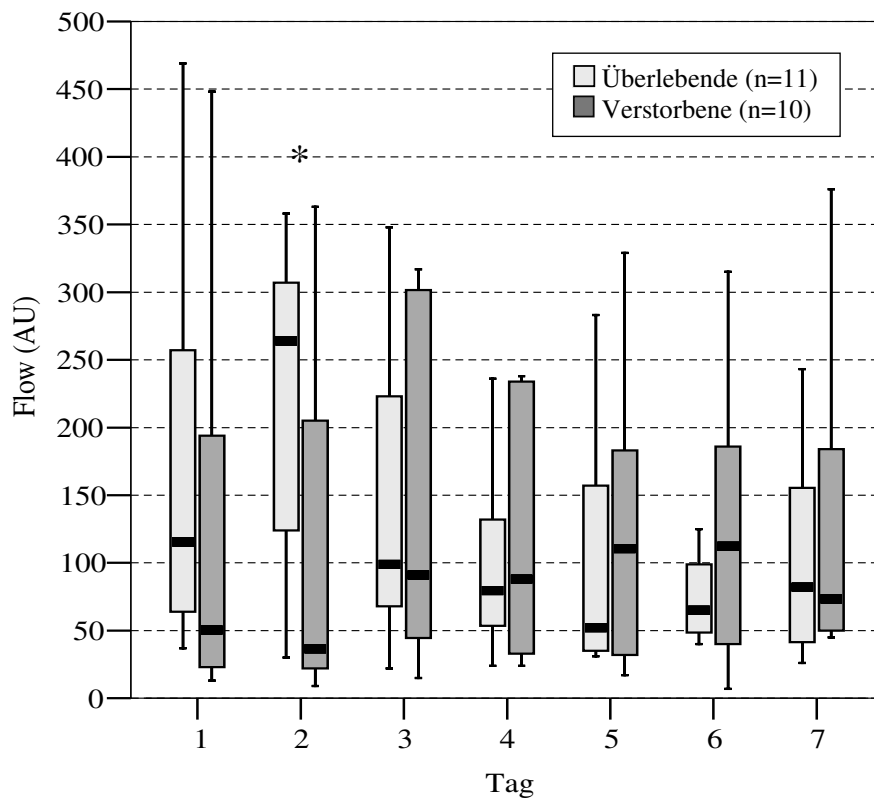


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf des Flow der oberflächlichen Mundschleimhaut (2 mm) überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe innerhalb der ersten Woche nach Einsetzen des septischen Schockes. Flow (AU)=mikrovaskulärer Blutfluss (Arbitrary Units); * $p\leq 0,05$ Flow überlebender versus verstorbener Sepsispatienten.

Diese oberflächliche Blutflusszunahme der überlebenden Sepsispatienten war mit einem Abfall der Hämoglobinsauerstoffsättigung in der gleichen Messtiefe im weiteren Verlauf assoziiert (Abbildung 9).

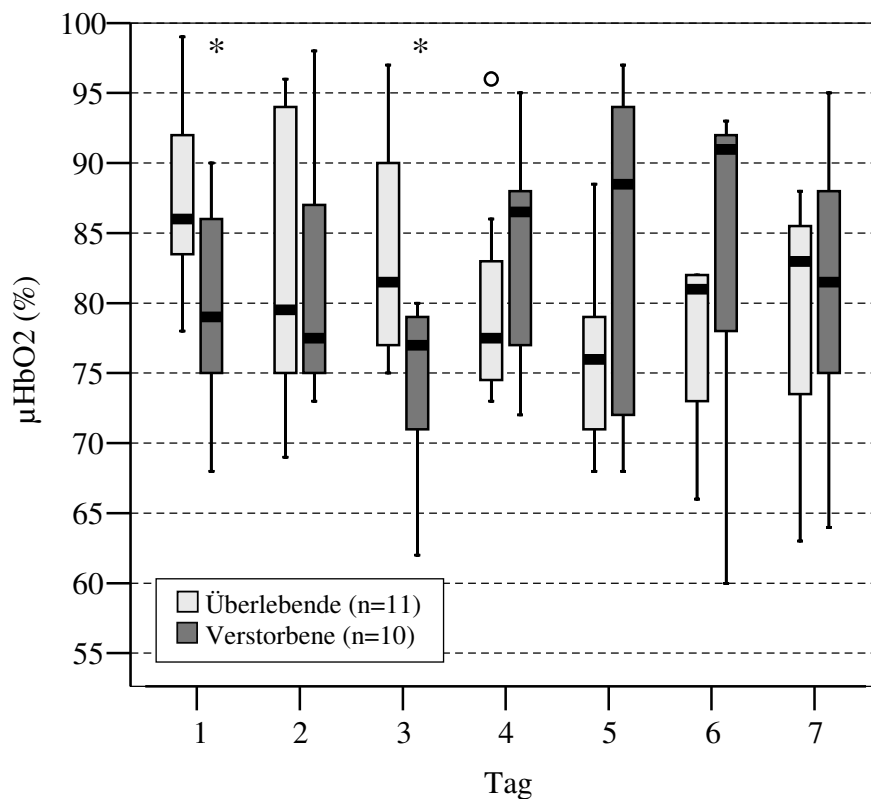


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der μHbO_2 der oberflächlichen Mundschleimhaut (2mm) überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe innerhalb der ersten Woche nach Einsetzen des septischen Schockes. $\mu\text{HbO}_2(\%)$ =mikrovaskuläre Hämoglobinsauerstoffsättigung; $*p \leq 0,05$ μHbO_2 überlebender versus verstorbener Sepsispatienten; °, „Ausreißer“, beschreibt einen Messwert, der 1,5 bis 3 Boxenlängen entfernt ist.

Die Abnahme der oberflächlichen Sauerstoffsättigung an der Mundschleimhaut der überlebenden Sepsispatienten war im Verlauf mit einer Abnahme der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (nicht gezeigt) verbunden, jedoch nicht mit Veränderungen makrohämodynamischer Parameter oder des Laktatspiegels.

Die Messung der tiefen Hämoglobinsauerstoffsättigung (6mm) im Verlauf erbrachte keine bedeutsamen Verteilungsunterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Sepsispatienten (Abbildung 10).

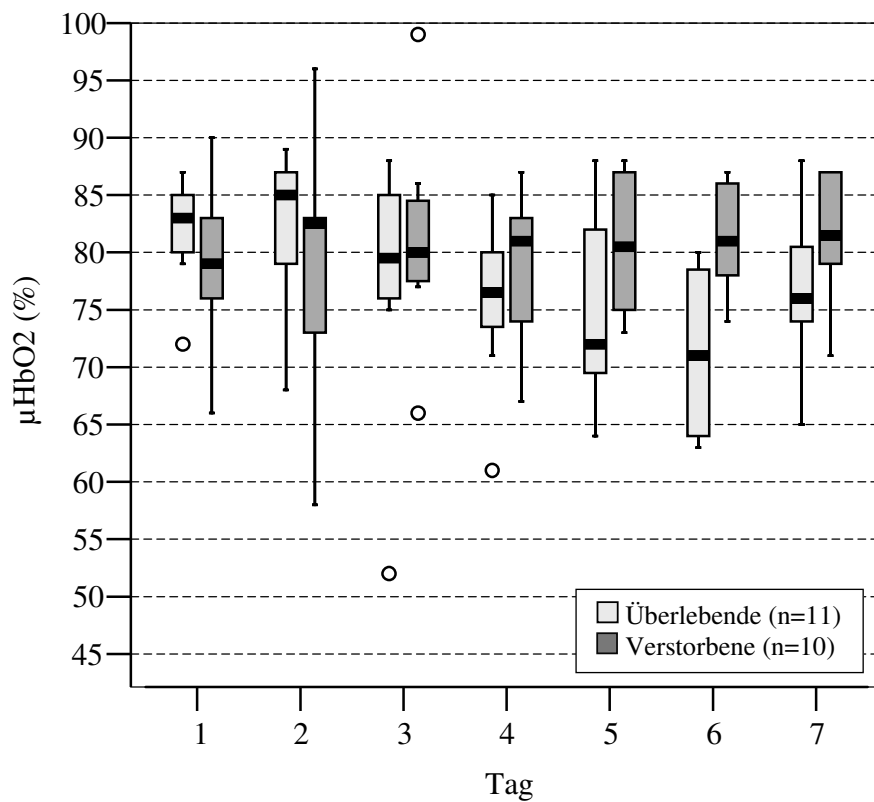


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der μHbO_2 der tiefen Mundschleimhaut (6mm) überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe innerhalb der ersten Woche nach Einsetzen des septischen Schockes. $\mu\text{HbO}_2(\%)$ =mikrovaskuläre Hämoglobinsauerstoffsättigung; $*p \leq 0,05$ μHbO_2 überlebender versus verstorbener Sepsispatienten; °, „Ausreißer“, beschreibt einen Messwert, der 1,5 bis 3 Boxenlängen entfernt ist.

Auch hinsichtlich des Blutflusses traten in der tiefen Mundschleimhautmessung (6mm) im Verlauf des intensivstationären Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Unterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Sepsispatienten auf (Abbildung 11).

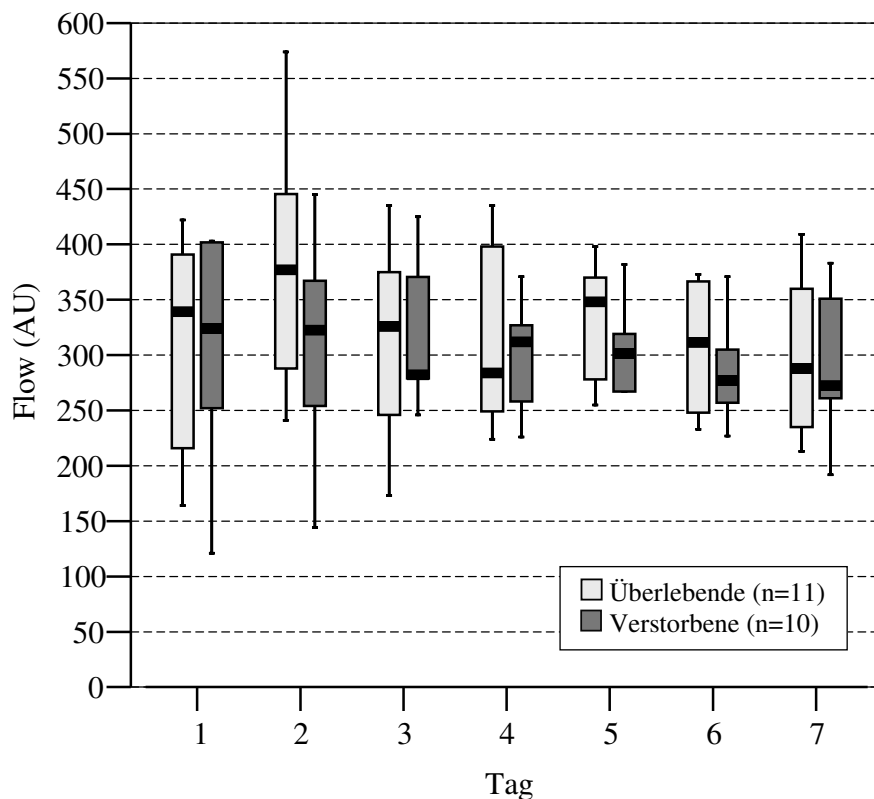


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf des Flow der tiefen Mundschleimhaut (6mm) überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe innerhalb der ersten Woche nach Einsetzen des septischen Schockes. Flow(AU)=mikrovaskulärer Blutfluss(Arbitrary Units); * $p \leq 0,05$ Flow überlebender versus verstorbener Sepsispatienten.

Zwar wiesen die überlebenden Patienten der Sepsisgruppe wie auch in der oberflächlichen Messung in der tiefen Mundschleimhaut einen transienten Blutflussanstieg an Tag 2 auf, jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Messwerten der verstorbenen Patienten (377 [284–448] AU vs. 322 [252–370] AU; $p=0,261$) (Abbildung 11).

5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Zielstellung dieser Dissertation besteht darin, die mikrovaskuläre Reaktion an der Mundschleimhaut von Patienten im septischen Schock, gesunden Probanden und nicht-septischen Intensivkontrollpatienten mittels eines kombinierten Verfahrens aus Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren (VLS/LDF) zu charakterisieren und das Muster mikrovaskulärer Veränderungen im Verlauf und in Relation zu klinischen Parametern zu beurteilen. Die Probandengruppe wies im tiefen Messkanal (6 mm) höhere Messwerte für μHbO_2 und Flow auf als im oberflächlichen (2 mm). Die Hämoglobinsauerstoffsättigung an der Mundschleimhaut betrug im Median 86 % bis 89 % und variierte mit 4–7,5 % gering, während mit 29–64 % eine größere Variabilität des Blutflusses (mediane Werte von 53 AU bis 378 AU) zu verzeichnen war. In zwei konsekutiven Untersuchungen waren die Ergebnisse der Messungen der Mikrozirkulationsparameter Hämoglobinsauerstoffsättigung und Blutfluss an der Mundschleimhaut gesunder Probanden reproduzierbar (intraindividuelle Interklassenkorrelationskoeffizient: 0,67–0,87; $p \leq 0,01$).

Die mikrovaskuläre Reaktion auf operativen Stress ging bei der Intensivkontrollgruppe an der Mundschleimhaut mit einem signifikant höheren Flow im oberflächlichen (207 [183–269] AU vs. 79 [48–242] AU; $p=0,03$) und einem signifikant niedrigeren Flow im tiefen (236 [222–249] AU vs. 378 [341–410] AU; $p=0,001$) Messkanal bei erhaltener Hämoglobinsauerstoffsättigung im Vergleich mit der Probandengruppe (88 [82–94] % vs. 88 [80–92] % ($p=0,583$) im oberflächlichen respektive 90 [76–92] % vs. 89 [87–96] % ($p=0,306$) im tiefen Messkanal) einher.

Die Sepsisgruppe wies eine signifikant niedrigere Hämoglobinsauerstoffsättigung der tiefen Mundschleimhaut (82 [77–84] % vs. 89 [87–96] %; $p < 0,001$) bei erhaltenem Flow und erhaltener μHbO_2 an der Oberfläche der Mundschleimhaut auf als die Probandengruppe. Hinsichtlich der Korrelation der Mikrozirkulationsmessungen mit Parametern der Makrohämodynamik war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck und dem Flow der oberflächlichen Mundschleimhaut nachzuweisen.

Überlebende Patienten der Sepsisgruppe hatten bei erhaltenem mikrovaskulären Blutfluss mit 86 [83–93] % initial eine signifikant höhere Hämoglobinsauerstoffsättigung der oberflächlichen Mundschleimhaut als die verstorbenen Patienten mit 79 [75–86] % ($p=0,049$). Der Flow der oberflächlichen Mundschleimhaut stieg bei den überlebenden Sepsispatienten an Tag 2 des septischen Schockes im Vergleich zu den verstorbenen Mitpatienten signifikant an (264 [123–318] AU vs. 37 [19–215] AU; $p=0,04$) und fiel danach wieder ab; dies war mit

einer Abnahme der μHbO_2 in der gleichen Messtiefe im Verlauf assoziiert, während die Hämoglobinsauerstoffsättigung und der Blutfluss der verstorbenen Sepsispatienten im Verlauf keine signifikanten Änderungen aufwiesen.

6 Diskussion

6.1 Diskussion der Methoden

6.1.1 Studiendesign

Diese Studie wurde prospektiv als nicht-invasive Beobachtungsstudie geplant und durchgeführt, um sicherzustellen, dass eine Untersuchung von angenommenen Ursachen auf mögliche Effekte erfolgen kann. In der Erhebung im Voraus geplanter Stichproben (Patienten) aus der definierten Grundgesamtheit (Bevölkerung) liegt der Vorteil dieses Designs begründet (Bärlocher 1999). Die zu erfassenden Zielgrößen (Messvariablen) konnten frei gewählt werden, da die Untersuchung im Voraus planbar war. Im Gegensatz dazu hätte die Durchführung als retrospektive Studie bei bereits vorliegenden Daten nicht den Forderungen an das zufällige Ziehen einer Stichprobe aus der Grundgesamtheit und der freien Wahl der Einflussgrößen genügt (Werner 1992).

Es wurden 49 Personen untersucht, davon 20 gesunde Probanden und 29 Patienten, die im Zeitraum von Dezember 2005 bis Juni 2007 auf den chirurgischen Intensivstationen I und II der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena behandelt wurden und die gleichzeitig die unter Abschnitt 4.3 (Seite 16f) genannten Kriterien erfüllten, deren konsequente Anwendung eine weitgehende Übereinstimmung hinsichtlich der Basischarakteristika der Gruppen gewährleisten sollte.

Zur Evaluierung der Ergebnisse war ein standardisiertes Untersuchungsverfahren erforderlich. Die Aufklärung über Verhaltensmaßregeln für gesunde Personen (siehe Abschnitt 4.7.1, Seite 23) sollte eine Beeinträchtigung der mikrozirkulatorischen Perfusion und damit der Messergebnisse, beispielsweise durch Tabakkonsum (Linsenmann 2004), ausschließen. Eine ausreichende Akklimatisationsphase von mindestens 30 Minuten wurde allen Studienteilnehmern vor der Untersuchung gewährt. Auch während der Datenerfassung waren die Messbedingungen an Probanden und Patienten in allen Fällen weitgehend übereinstimmend. Pflegerische und ärztliche Tätigkeiten am Patienten vor und während der Messung wurden nicht durchgeführt. Besonderes Augenmerk wurde auf gleichbleibende Umgebungsbedingungen während der Untersuchung gerichtet. So wurden zum Beispiel stark modulierende Lichtquellen, die nach Herstellerangaben zu ungenauen Messungen führen können, aus der unmittelbaren Umgebung des Sensors eliminiert.

6.1.2 Messmethodik

Das Messprinzip des O2C[®] beruht auf einer Kombination von Laser-Doppler-Fluss-Verfahren und Weißlichtspektrometrie. Durch eine flexible Glasfasersonde werden Anwendungen an verschiedenen Geweben einschließlich der Oberfläche von Mund-, Magen- und Darm-schleimhaut möglich.

Klinische (Knobloch et al. 2003, Beckert et al. 2004, Knobloch et al. 2005, Hölzle et al. 2006, Knobloch et al. 2006) und experimentelle (Walter et al. 2002, Wunder et al. 2005) Untersuchungen zeigten, dass das kombinierte Verfahren des O2C[®] eine Beurteilung der lokalen Perfusionsverhältnisse von Organen und Geweben ermöglicht.

Knobloch et al. (Knobloch et al. 2003) untersuchten mit dem O2C[®] die sternale Mikrozirkulation nach Entnahme der linken Arteria mammaria interna bei Patienten, die sich koronararteriellen Bypassoperationen unterzogen hatten, und fanden eine signifikante Blutflussreduktion mit konsekutivem Abfall der retrosternalen Sauerstoffsättigung nach Gefäßentnahme. Die Abnahme der retrosternalen Blutversorgung machten die Autoren für den Anstieg der Inzidenz sternaler Infektionen nach Entnahme der Arteria mammaria interna verantwortlich (Knobloch et al. 2003). Weiterhin konnten Knobloch et al. nachweisen, dass bei Patienten auch 2 Jahre nach Entnahme der Arteria radialis zum Zweck der koronaren Revaskularisation keine Anzeichen einer mikrozirkulatorischen Malperfusion an der palmaren Handfläche zu finden waren (Knobloch et al. 2006), nachdem sie zuvor in einer prospektiven Untersuchung demonstriert hatten, dass unmittelbar nach Gefäßentnahme keine relevanten Störungen der Blutversorgung aufgetreten waren (Knobloch et al. 2005). Hölzle et al. (Hölzle et al. 2006) wandten das kombinierte Verfahren aus Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren zur Beurteilung vaskulärer Komplikationen bei Patienten nach maxillofaszialer Rekonstruktion mittels radialer Unterarmhautlappen an und konstatierten, dass beim Auftreten eines postoperativen Transplantatversagens eine Differenzierung in arterielle Okklusion und venöse Obstruktion als zugrundeliegende Mechanismen möglich war. Beckert und Mitarbeiter (Beckert et al. 2004) zeigten, dass der Einsatz des O2C[®] im Wundbereich diabetisch bedingter Fußulcera es ermöglichte, vorliegende Perfusionsstörungen quantitativ zu beurteilen und somit die Heilungstendenz und die Interventionsbedürftigkeit abzuschätzen.

Tierexperimentelle Untersuchungen unterstreichen die Anwendbarkeit dieses Gerätes in der Beurteilung mikrovaskulärer Netzwerke innerer Organe wie der Leber (Wunder et al. 2005) oder des Gehirns (Walter et al. 2002). In einem Sepsismodell zeigten Wunder et al. eine

Reduktion der intrahepatischen, sinusoidalen μHbO_2 bei Schafen (Wunder et al. 2005). Dieses ging mit einer verstärkten NAD(P)H-Autofluoreszenz als Maß einer inadäquaten Sauerstoffversorgung und Leberzellschädigung einher (Wunder et al. 2005). Walter et al. untersuchten die kortikale Hämoglobinsauerstoffsättigung und den kortikalen Blutfluss mit dem O2C[®] und Mikrosphären in einem Schweinemodell (Walter et al. 2002). Mit der stufenweisen Erniedrigung des intrazerebralen Perfusionsdruckes wurde die Durchblutung des Gehirns zunehmend vermindert. Dabei sank die Blutflussgeschwindigkeit, gemessen mit dem Laser-Doppler-Fluss-Verfahren und Mikrosphären. Parallel hierzu war eine Abnahme der lokalen Hämoglobinsauerstoffsättigung in der Weißlichtspektrometrie und in Blutgaskontrollen zu verzeichnen (Walter et al. 2002). In der anschließenden Reperusionsphase stiegen alle Werte im Sinne einer reaktiven Hyperämie über das Ausgangsniveau an und fielen nach circa 30 Minuten auf ein niedrigeres Niveau ab. Sowohl die Blutflussgeschwindigkeit als auch die lokale Hämoglobinsauerstoffsättigung, gemessen mit dem O2C[®], korrelierten mit der etablierten Durchblutungsbestimmung mittels Mikrosphären und der hirnvenösen Sauerstoffsättigung, gemessen mittels Blutgasanalyse (Walter et al. 2002).

Limitationen des Laser-Doppler-Fluss-Verfahrens

Das Laser-Doppler-Fluss-Verfahren (LDF) ist eine einfach und schnell anzuwendende nicht-invasive Technik, weist aber mehrere Limitationen auf. Das LDF misst Variationen der Gewebeperfusion im zeitlichen Verlauf in einem sehr kleinen Messareal. Ausgeprägte räumliche und zeitliche Fluktuationen im Blutfluss können das Laser-Doppler-Flusssignal beeinträchtigen (Tenland et al. 1983). Auch das Fehlen von Absolutwerten erschwert neben der Variabilität der Messwerte und der geringen Eindringtiefe die Beurteilung der Ergebnisse (Bauer et al. 2005). Nachteilig ist zudem, dass die gemessenen Blutflusswerte die durchschnittliche Perfusion aller im Messareal befindlichen Gefäße widerspiegeln und deren Heterogenität (De Backer und Dubois 2001) nur unzureichend berücksichtigen.

Die Messsonde muss auf dem zu untersuchenden Körperareal fixiert werden. Bewegungen durch Aktivierung der Muskulatur im Messareal oder der Faseroptik während der Messung können Artefakte erzeugen, die die spätere Interpretation der gewonnenen Daten erschweren. Diesem Umstand wurde insofern Rechnung getragen, als dass unter Verwendung eines speziellen Silikonapplikators (Abbildung 3, Seite 22), der die Sonde im Mundraum in Position hält, eine ausreichend lange Adaptationsphase eingehalten wurde, die Aufzeichnung der Durchblutungsparameter erst bei konstanten Werten begonnen (optische Kontrolle am

Gerätebildschirm) und über einen entsprechend langen Zeitraum fortgeführt wurde. Die bukkale Mundschleimhaut wurde der sublingualen Region als Untersuchungsareal vorgezogen, da es einfacher ist, die Sonde in dieser Lokalisation mit minimalem Anpressdruck zu fixieren. Obwohl ein linearer Zusammenhang zwischen dem Laser-Doppler-Signal und dem Blutfluss berichtet wurde (Nilsson et al. 1987), ist bisher keine Kalibrationsmethode verfügbar, die die Ermittlung absoluter Messwerte ermöglicht.

Trotz einiger Limitationen konnte jedoch mehrfach nachgewiesen werden, dass das Laser-Doppler-Fluss-Verfahren, das den Doppler-Effekt (Bonner und Nossal 1981) zur Bestimmung von Anzahl und Geschwindigkeit der Erythrozyten nutzt, aus denen dann der Blutfluss errechnet wird, mit anderen etablierten Techniken der Blutflussmessung (Kvietys et al. 1985, Nicholson et al. 1985, Oberg 1990, Walter et al. 2002) korreliert und seine Anwendung zur Beurteilung des Blutflusses an Schleimhaut (Duranteau et al. 1999), Haut (Nilsson et al. 1987, Young und Cameron 1995, LeDoux et al. 2000) und Muskulatur (Neviere et al. 1996) möglich ist.

Limitationen der Weißlichtspektrometrie

Die Limitationen der Weißlichtspektrometrie (VLS) bestehen unter anderem in der Beeinträchtigung des Messsignals durch verschiedene Pigmente wie Melanin (Hajizadeh-Saffar et al. 1990, Ferguson-Pell und Hagsawa 1995) und strukturell veränderte Hämoglobine, zum Beispiel Carboxyhämoglobin oder Methämoglobin (Zijlstra et al. 1991). Auch das Vorhandensein von anderen optisch aktiven Materialien wie farbigen Desinfektionsmitteln, Galleflüssigkeit und Stuhl am Messort (Friedland et al. 2004) kann das Messergebnis beeinträchtigen, weshalb das gewählte Messareal vor jeder Untersuchung überprüft und gegebenenfalls vorhandene, optisch aktive Materialien wie Galleflüssigkeit oder Blut vorsichtig mit sterilen Mullkompressen entfernt wurden. Auch die Sondenposition in Relation zur Gewebeoberfläche, die idealerweise 90° betragen sollte, kann die Messergebnisse verändern (Leung et al. 1995) und infolge mangelhafter Fixation zu einer hohen Variabilität der Messergebnisse beitragen. Des Weiteren können externe Störfaktoren wie Salben oder Fluoreszenzlicht die Werte beeinträchtigen (Bain und Ferguson-Pell 1999). Externe Lichtquellen, die direkt auf das zu untersuchende Gewebe gerichtet sind, können ebenso zu Artefakten oder Fehlmessungen führen (Bain und Ferguson-Pell 1999) wie das Verrutschen oder ein zu hoher Anpressdruck der Sonde an das Gewebe, der infolge einer Verminderung

des Blutflusses zum Gewebe dessen Hämoglobingehalt und Sauerstoffsättigung artifiziell verändern kann (Wong et al. 1991).

Im Rahmen dieser Studie wurde die bukkale anstelle der sublingualen Mundschleimhaut untersucht, da es einfacher ist, die Messsonde in dieser Position zu stabilisieren. Dabei sollte die Anwendung eines speziellen Silikonapplikators (Abbildung 3, Seite 22) neben der stabilen Lage der Sonde auch den entsprechenden Anpressdruck gewährleisten, der zusätzlich durch optische Kontrolle am Gerätebildschirm überwacht wurde.

Vicenzi et al. (Vicenzi et al. 2000) untersuchten den Einfluss der Temperatur auf die Genauigkeit oximetrischer Messungen an Ösophagus und Haut von 40 kritisch kranken Patienten und konstatierten, dass diese einen bedeutenden Einfluss auf die Oberflächenmessung hatte, während die Werte der intestinalen Bestimmung unbeeinträchtigt blieben. Inwiefern dies auch für die weiter proximal lokalisierte Mundschleimhaut zutrifft, ist unklar. Eine Einflussnahme auf die Ergebnisse der Mikrozirkulationsmessungen kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Wie das Laser-Doppler-Fluss-Verfahren berücksichtigt auch die Weißlichtspektrometrie nicht die Heterogenität der mikrozirkulatorischen Perfusion im Messareal, jedoch kann die gemessene kapillär-venöse Hämoglobinsauerstoffsättigung im Gegensatz zur arteriellen Sättigung das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffzufuhr und -verbrauch anzeigen.

Zudem mag die absolute Differenz in den Messwerten der Hämoglobinsauerstoffsättigung zwischen den Gruppen klein erscheinen; beachtet man jedoch, dass der physiologische Bereich zwischen der arteriellen (nahe 100 %) und der venösen (um 75 %) Hämoglobinsauerstoffsättigung liegt, so entspricht eine absolute Änderung der Messwerte von 5 % einer relativen Änderung von 20 %, was erheblich ist. Der mediane Wert der Hämoglobinsauerstoffsättigung der Mundschleimhaut der gesunden Probanden betrug 87 %, was etwa der Mitte des physiologischen Bereiches entspricht.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Mikrozirkulationsmessungen der Probandengruppe

In der Beurteilung der Mikrozirkulation mittels verschiedener Techniken gewinnt die Mundschleimhaut, die gleichen embryologischen Ursprungs ist wie die Mukosa des Gastrointestinaltraktes, zunehmend an Bedeutung. Es ist nicht mit Sicherheit geklärt, ob die Mundschleimhaut die mikrozirkulatorischen Verhältnisse distal gelegener intestinaler Gewebeareale reflektiert. Weil und Mitarbeiter (Nakagawa et al. 1998, Weil et al. 1999) berichteten jedoch, dass die Anwendung der sublingualen Kapnometrie parallele Alterationen zur Tonometrie des Magens aufzeigte, so dass anzunehmen ist, dass beide Areale gleichermaßen von auftretenden Perfusionsstörungen betroffen sein können. Benaron et al. (Benaron et al. 2004) untersuchten sowohl die orale als auch die enterische Sauerstoffsättigung am Menschen und fanden nur eine minimale Variabilität. Boerma et al. (Boerma et al. 2007) zeigten mittels orthogonaler Polarisationspektroskopie zunächst keinen Zusammenhang zwischen dem von ihnen ermittelten mikrozirkulatorischen Flussindex der sublingualen und intestinalen Mikrozirkulation an Tag 1 ihrer Messungen an Patienten mit abdominal bedingter Sepsis, während die Werte der beiden Areale an Tag 3 miteinander korrelierten. Creteur et al. (Creteur et al. 2006) untersuchten die Entwicklung des sublingualen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes ($p\text{CO}_2$) im Verlauf der Behandlung von Patienten im septischen Schock im Vergleich zum $pi\text{CO}_2$ der Magenschleimhaut und der Beurteilung der sublingualen Mikrozirkulation mittels orthogonaler Polarisationspektroskopie. Sie (Creteur et al. 2006) zeigten, dass die Abnahme des sublingualen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes infolge therapeutischer Interventionen mit einer Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion unter der Zunge und mit der Abnahme des $pi\text{CO}_2$ der Magenschleimhaut einher ging, so dass die Mundschleimhaut die Perfusionsverhältnisse des Gastrointestinaltraktes weitgehend widerzuspiegeln scheint und bei leichter Zugänglichkeit in der Beurteilung der kleinsten Gefäße genauso geeignet sein könnte, wie die Schleimhaut der Splanchnikusregion. In dieser Studie wurde die bukkale Mundschleimhaut anstelle der sublingualen untersucht, da es einfacher ist, die Messsonde mit minimalem Anpressdruck in dieser Position zu stabilisieren.

Die Ergebnisse der Mundschleimhautmessung an 20 gesunden Probanden waren in 2 konsekutiven Messungen im Abstand von mindestens 7 Tagen reproduzierbar ($\text{ICC}: 0,67-0,87$; $p \leq 0,010$), was darauf hindeutet, dass das Gerät stabile Messungen ermöglicht und diese Personengruppe als gesunde Kontrollgruppe betrachtet werden kann.

Als mögliche Ursachen für die zum Teil ausgeprägte Variabilität und moderate Reproduzierbarkeit der Messergebnisse, insbesondere des Blutflusses (Tabelle 4, Seite 31), kommen neben den methodischen Limitationen (Abschnitt 6.1.2., Seite 49 ff) weitere Einflussfaktoren in Betracht.

Die Beschaffenheit der Haut, insbesondere die Dicke einzelner Schichten, die interindividuell und intraindividuell unterschiedlich sein kann, stellt eine wesentliche Determinante der Eindringtiefe des Lichtes und somit der Messergebnisse dar. Die durchschnittliche Messtiefe der Sonde ist mit bis zu 2 mm für den oberflächlichen und um 6 mm für den tiefen Kanal benannt, variiert jedoch in Abhängigkeit von der Struktur des Messareals, so dass die jeweilige Messtiefe nicht mit Sicherheit angegeben werden kann. Zudem ist die kapilläre Dichte unterschiedlicher Gewebeareale heterogen und hat ebenfalls einen Einfluss auf die Messergebnisse (Tenland et al. 1983, Wardell et al. 1994), so dass bereits geringe Veränderungen der Sondenposition zu Änderungen der Blutflusswerte führen können (Tenland et al. 1983, Wardell et al. 1994, Stücker et al. 2001). Des Weiteren können entzündliche Prozesse das Streuverhalten von Geweben verändern und so die Eindringtiefe des Sondenlichtes beeinflussen (Harrison 2002). Ein möglicher Einfluss ist trotz Inspektion und Reinigung des Messareals vor jeder Studienuntersuchung nicht sicher auszuschließen.

Ein Einfluss der Temperatur auf die Messergebnisse ist ebenfalls möglich. Zwar beobachteten Vicenzi und Mitarbeiter (Vicenzi et al. 2000) in einer Untersuchung an 40 kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation keinen Einfluss lokaler Temperaturänderungen auf die Hämoglobinsauerstoffsättigung der ösophagealen Mukosa, gemessen mittels Reflektionspektrometrie, inwiefern dies jedoch für die Mundschleimhaut zutrifft, ist nicht bekannt. Mediane Haut- und Körpertemperatur der Probandengruppe waren in dieser Studie zu beiden Messzeitpunkten vergleichbar, allerdings kann eine Beeinträchtigung der Ergebnisse, insbesondere des mittels Laser-Doppler-Fluss-Verfahren bestimmten Blutflusses (Wardell et al. 1994), durch möglicherweise auch nur geringe intraindividuelle Temperaturunterschiede nicht ausgeschlossen werden.

Um eventuell zirkadian bedingten Durchblutungsschwankungen Rechnung zu tragen, wurden die Studienuntersuchungen am jeweiligen Patienten möglichst zum gleichen Zeitpunkt im Tagesverlauf durchgeführt.

In der Gruppe gesunder Probanden waren an der Mundschleimhaut in der Tiefe jeweils höhere Messwerte für die Mikrozirkulationsparameter als im oberflächlichen Kanal zu verzeichnen. Dies könnte unter anderem auf die unterschiedliche kapilläre Dichte der verschiedenen Gewebeareale zurückzuführen sein. Die in den tieferen Schichten der

Mundschleimhaut (circa 6 mm) befindlichen und vom O2C[®] erfassten Strukturen könnten Muskelgewebe entsprechen, das eine ausgeprägtere Vaskularisation aufweist als die oberflächlichen Schichten (bis zu 2 mm) der Mundschleimhaut, um einen ausreichenden Blut- und Nährstoffzustrom für die Erfüllung seiner physiologischen Funktionen gewährleisten zu können.

6.2.2 Mikrozirkulationsmessungen der Intensivkontrollgruppe

Während die gesunden Probanden im tiefen Messkanal jeweils höhere Werte für Hämoglobinsauerstoffsättigung und Blutfluss aufwiesen als im oberflächlichen, war bei den Patienten der Intensivkontrollgruppe im Vergleich eine Blutflusszunahme der oberflächlichen (207 [183–269] AU vs. 79 [48–242] AU; $p=0,03$) und Blutflussabnahme der tiefen (236 [222–249] AU vs. 378 [341–410] AU; $p=0,001$) Mundschleimhaut im Sinne einer Redistribution des mikrovaskulären Blutflusses der tieferen zugunsten der oberflächlichen Gewebeschichten zu verzeichnen. Dieses veränderte Perfusionsmuster könnte als adaptive Antwort auf veränderte metabolische Bedürfnisse der verschiedenen Gewebeschichten infolge des operativen Stresses interpretiert werden, was durch die Tatsache unterstützt wird, dass die Hämoglobinsauerstoffsättigung der Intensivkontrollpatienten, der der Probanden vergleichbar, erhalten blieb. Da ein gesteigerter Zellumsatz infolge operativen Stresses einen Mehrbedarf an Sauerstoff zur Folge hat, ist eine vermehrte Ausschöpfung aus dem Blut erforderlich. Der Abfall des Sauerstoffpartialdruckes entlang des Kapillargebietes infolge zunehmender Extraktion signalisiert einen relativen Mangel des Gewebes an O₂ (Hypoxie), der im vorgeschalteten arteriolen Stromgebiet vasomotorische Prozesse induziert, die eine Redistribution des Flusses hin zu Arealen mit erhöhtem Bedarf ermöglichen (Collins et al. 1998). Der Vasomotortonus, der die myogene Kontraktilität der glatten Gefäßmuskelzellen widerspiegelt und vom Scherstress, der auf die Endothelzellen wirkt, beeinflusst wird, moduliert die funktionelle Vasodilatation und bestimmt so die Verteilung des Blutflusses als Antwort auf die differenten metabolischen Bedürfnisse (Segal 2005). Hierbei spielen auch Signale der sympathischen Innervation eine Rolle. Sie vermitteln eine Konstriktion der zuführenden Arterien und proximalen Arteriolen (Segal 2005). Die Dilatation distaler gelegener Gefäßabschnitte bleibt dabei erhalten, um die Sauerstoffextraktion zu steigern (Segal 2005). Intakte mikrozirkulatorische Regulations- und Kommunikationsmechanismen entlang des Kapillarbettes, die die präzise Anpassung an den aktuellen Bedarf durch eine entsprechende Perfusionzunahme in Gebieten mit erhöhtem Bedarf an Sauerstoff bewirken, stellen die unabdingbare

Voraussetzung dar, um eine adäquate Gewebekomöostase aufrecht zu erhalten (Collins et al. 1998, Vallet 2002, Segal 2005).

6.2.3 Mikrozirkulationsmessungen der Sepsisgruppe

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einsetzen des septischen Schockes war bei den Patienten der Sepsisgruppe trotz einer eingeschränkten mikrozirkulatorischen Perfusion die Fähigkeit zur Adaptation vermindert. Eine Umverteilung des Blutflusses, wie sie bei den Patienten der Intensivkontrollgruppe infolge operativen Stresses an der Mundschleimhaut ersichtlich wurde, war bei den Patienten der Sepsisgruppe nicht zu finden.

Die im Vergleich zu den Gesunden evidente Abnahme der Hämoglobinsauerstoffsättigung in den tieferen Schichten der Mundschleimhaut (82[77–84] % der Sepsispatienten gegenüber 89[87–96] % der Probanden; $p < 0,001$), ließ ein relatives Blutflussdefizit in diesem Areal vermuten, während die oberflächliche Mundschleimhaut bei adäquatem Blutfluss einen Oxygenierungsgrad aufwies, der dem der Probandengruppe vergleichbar war (85[78–90] % versus 88[80–92] %; $p = 0,383$).

Neviere et al. beobachteten 48 Stunden nach der intrapulmonalen Instillation lebender Bakterien in einem Tiermodell am Dünndarm septischer Ratten mittels Intravitalmikroskopie und ^{51}Cr -markiertem EDTA bei unverminderter kapillärer Dichte der Mukosa und Submukosa signifikante Schleimhautzellschäden und eine erhöhte Kapillarpermeabilität in diesen Schichten sowie eine signifikante Abnahme der funktionellen Perfusion der Tunica muscularis im Vergleich zu den Tieren der Kontrollgruppen (Neviere et al. 1999). Sie (Neviere et al. 1999) schlussfolgerten, dass die unbeeinträchtigte Durchblutung der Mukosa und Submukosa der septischen Tiere als Folge einer Umverteilung aus der Muskelschicht auftrat. Eine Redistribution der Perfusion zeigten auch Revelly et al. in einem tierexperimentellen Sepsismodell (Revelly et al. 1996). Nach Endotoxinadministration wiesen sie mittels Mikrosphären eine Umverteilung des Blutflusses im Gastrointestinaltrakt von Schweinen bei konstantem mesenterialen Gesamtblutfluss nach. Die mikroskopische Untersuchung der postmortal aufbereiteten Präparate ließ eine verminderte Perfusion der tieferen Tunica muscularis zugunsten der oberflächlichen Mukosa erkennen (Revelly et al. 1996). Die Ergebnisse dieser Dissertation stehen mit der Beobachtung einer Blutflussredistribution in den experimentellen Untersuchungen von Neviere et al. (Neviere et al. 1999) und Revelly et al. (Revelly et al. 1996) in Einklang und unterstreichen die Bedeutung einer heterogenen mikrozirkulatorischen Durchblutung bei Patienten im septischen Schock.

Die Diskordanz, die zwischen dem mittels Laser-Doppler-Fluss-Verfahren gemessenen Blutfluss und der weißlichtspektrometrisch ermittelten Hämoglobinsauerstoffsättigung bei den Patienten der Sepsisgruppe zu beobachteten war, ist insofern bemerkenswert, als dass die Abnahme der μHbO_2 und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung bei unverändertem mikrovaskulären Blutfluss in Übereinstimmung mit Erkenntnissen aus früheren experimentellen (Ellis et al. 2002) und klinischen (Kessler et al. 1984) Arbeiten auf einen erhöhten zellulären Sauerstoffverbrauch dieser Patienten hindeutet.

Verschiedene experimentelle Untersuchungen (VanderMeer et al. 1995, Crouser et al. 1996, Crouser et al. 1997a, Crouser et al. 1997b) konnten nachweisen, dass eine eingeschränkte Sauerstoffzufuhr zu den Geweben als alleinige Ursache den gestörten Sauerstoffmetabolismus in der Sepsis nicht ausreichend erklärt. Mehrere Arbeiten demonstrierten, dass die Sauerstofflevel in der Sepsis sogar ansteigen können (Boekstegers et al. 1994, VanderMeer et al. 1995, Crouser et al. 1999, Schenkman et al. 2007). Zudem wurden persistierende Laktatämie und Azidose an der Darmschleimhaut als Zeichen einer vermehrten anaeroben Respiration trotz erhöhter Sauerstoffkonzentration (VanderMeer et al. 1995) und Blutflussredistribution (Revelly et al. 1996) gefunden. In einer Untersuchung an septischen Patienten fanden Boekstegers und Mitarbeiter (Boekstegers et al. 1994), dass der Sauerstofftransport im Blut nicht kritisch eingeschränkt, der Sauerstoffpartialdruck im Skelettmuskel mit der Schwere der Erkrankung jedoch zunehmend erhöht war. Sie (Boekstegers et al. 1994) schlussfolgerten, dass der Sauerstoffverbrauch im Skelettmuskel mit der Krankheitsschwere abnahm. Crouser et al. zeigten in einem in-situ Endotoxämiemodell eine erhöhte Sauerstoffzufuhr und verminderte Sauerstoffauschöpfung intestinaler Schleimhaut bei unveränderter mikrovaskulärer Perfusion und Oxyhämoglobinkonzentration nach Lipopolysaccharidapplikation im Vergleich mit einer nicht-exponierten Kontrollgruppe, die mit pathologischen Veränderungen der mitochondrialen Ultrastruktur verbunden waren (Crouser et al. 1999). Schenkman und Kollegen wiesen am isoliert perfundierten, septischen Meerschweinchenherz einen verminderten Sauerstoffverbrauch bei erhöhter intrazellulärer Sauerstoffkonzentration nach und führten dies auf eine gestörte intrazelluläre Sauerstoffverwertung zurück (Schenkman et al. 2007). Derangements im zellulären Energiemetabolismus wurden in der Sepsis als bedeutsam herausgestellt (Brealey et al. 2002, Crouser 2004) und Störungen auf mitochondrialer Ebene können zu zellulärer Dysfunktion und damit Organdysfunktion beitragen (Brealey et al. 2002, Crouser 2004).

Es fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Mikrozirkulationsparametern gemessen mittels VLS/LDF und dem Herzzeitvolumen, dem systemischen

Hämoglobin- oder Hämatokritwert. Jedoch war der mittlere arterielle Blutdruck positiv mit dem oberflächlichen Mundschleimhautblutfluss korreliert. Experimentelle (Boczkowski et al. 1992, Nakajima et al. 2001) und klinische (LeDoux et al. 2000, De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004, De Backer et al. 2006) Untersuchungen zeigten mittels anderer Verfahren, dass mikrovaskuläre Störungen unabhängig von Parametern der Makrozirkulation auftreten. Bei septischen Nagern war die Perfusion von diaphragmatischen Kapillaren (Boczkowski et al. 1992) und Darmvilli (Nakajima et al. 2001) jeweils im Vergleich zu hypovolämischen Kontrolltieren deutlich niedriger. In einer klinischen Studie an 10 Patienten im septischen Schock untersuchten LeDoux et al. (LeDoux et al. 2000) den systemischen Sauerstoffmetabolismus, die Splanchnikusperfusion und den mikrozirkulatorischen Hautblutfluss am Unterarm nach Steigerung des mittleren arteriellen Blutdruckes von 65 auf 85 mmHg durch titrierte Noradrenalingabe. Während ein Anstieg makrohämodynamischer Parameter zu verzeichnen war, blieben der mittels Tonometrie gemessene $piCO_2$ der Magenschleimhaut als Maß für die intestinale Durchblutung und der mittels Laser-Doppler-Fluss-Verfahren bestimmte mikrovaskuläre Blutfluss unbeeinflusst (LeDoux et al. 2000). Auch unter Anwendung der orthogonalen Polarisations-spektraldarstellung (OPS), die eine direkte Visualisierung der kapillären Perfusion erlaubt, wurde in verschiedenen klinischen Arbeiten (De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004, De Backer et al. 2006) kein signifikanter Zusammenhang zwischen Störungen der Mikrozirkulation und Parametern der globalen Hämodynamik am Menschen nachgewiesen. Im Gegensatz hierzu fanden Trezciak et al. (Trezciak et al. 2007) bei 26 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock signifikante Korrelationen zwischen den von ihnen semiquantitativ ermittelten mikrozirkulatorischen Indices (kapilläre Dichte, Flussheterogenitätsindex und Flussgeschwindigkeit) und Parametern der Makrohämodynamik und des Sauerstofftransportes. Sie (Trezciak et al. 2007) führten dies auf die frühzeitige Erstuntersuchung der sublingualen Perfusion zurück, die maximal 6 Stunden nach Therapieeinleitung erfolgte, sowie auf die Ermittlung der von ihnen als Marker der kapillären Durchblutung berechneten mikrovaskulären Blutflussgeschwindigkeit, während in vorangegangenen Untersuchungen (De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004) primär die kapilläre Dichte als Parameter der mikrovaskulären Perfusion beurteilt wurde und die Erstuntersuchung der Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung erfolgte (De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004). Im Rahmen dieser Studie wurde die erste Untersuchung der Patienten im septischen Schock innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung durchgeführt, so dass mögliche weitere statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den hier gemessenen mikro- und makrohämodynamischen Parametern im sehr frühen Schockstadium, wie von

Trezciak et al. (Trezciak et al. 2007) propagiert, gegebenenfalls nicht ersichtlich wurden. Im Rahmen der Studienuntersuchungen dieser Dissertation ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den mittels VLS/LDF gemessenen Mikrozirkulationsparametern und dem Herzzeitvolumen, der Hämoglobinkonzentration oder dem Hämatokritwert der Patienten der Sepsisgruppe (Tabelle 8, Seite 38). Die Relevanz der isoliert aufgetretenen Korrelationen zwischen mittlerem arteriellem Blutdruck und dem oberflächlichen Mundschleimhautblutfluss sollte unter Berücksichtigung der geringen Stichprobengröße und der Ergebnisse zahlreicher vorangegangener experimenteller (Boczkowski et al. 1992, Nakajima et al. 2001) und klinischer (LeDoux et al. 2000, De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004, De Backer et al. 2006) Untersuchungen kritisch beurteilt werden.

6.2.4 Mikrozirkulationsmessungen in Relation zum Überleben der Patienten der Sepsisgruppe

Von den 21 Patienten der Sepsisgruppe verstarben 10 (47,6 %) während des Beobachtungszeitraumes auf der Intensivstation. Hinsichtlich der Basischarakteristika, der klinisch-laborchemischen Parameter und der Dosierung der verabreichten Katecholamine Noradrenalin und Dobutamin waren keine signifikanten Unterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten der Sepsisgruppe zu verzeichnen (Tabelle 9, Seite 39).

Diese Dissertation konnte ein interessantes Muster mikrozirkulatorischer Dynamik bei den überlebenden Patienten der Sepsisgruppe nachweisen: 24 Stunden nach Einsetzen des septischen Schockes stieg der oberflächliche Mundschleimhautblutfluss bei den überlebenden Sepsispatienten signifikant an und sank danach langsam wieder ab. Dies war mit einer Abnahme der μHbO_2 in der gleichen Messtiefe assoziiert, während Hämoglobinsauerstoffsättigung und Blutfluss der verstorbenen Sepsispatienten im zeitlichen Verlauf keine signifikanten Veränderungen zeigten. Eine frühzeitige Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion und des zellulären Metabolismus könnten für diese Dynamik verantwortlich sein. Unter Berücksichtigung der geringen Stichprobengröße und der Überschneidung der Messwerte zwischen den Gruppen, ist jedoch die Durchführung weiterer Untersuchungen zur Bestätigung dieser Ergebnisse sinnvoll.

Bei vergleichbaren Basischarakteristika, klinisch-laborchemischen und makrohämodynamischen Parametern unterschied sich die Hämoglobinsauerstoffsättigung der oberflächlichen Mundschleimhaut der überlebenden Sepsispatienten signifikant von der der nicht-überlebenden. Die überlebenden Patienten der Sepsisgruppe wiesen bei vergleichbaren

Blutflusswerten an Tag 1 eine signifikant höhere μHbO_2 der oberflächlichen Mundschleimhaut auf als die verstorbenen Patienten (86 [83–93] % bzw. 79 [75–86] %, $p=0,049$). Dies unterstreicht die Auffassung, dass einer frühzeitigen Verfügbarkeit von Sauerstoff auf mikrovaskulärer Ebene eine entscheidende Bedeutung für die Prognose von Patienten mit septischem Schock zukommt.

Verschiedene Untersuchungen am Menschen konnten bereits nachweisen, dass Störungen der mikrovaskulären Perfusion bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock bedeutsam sind (Young und Cameron 1995, De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004, Creteur et al. 2006, Trzeciak et al. 2007), bei verstorbenen stärker ausgeprägt sind als bei überlebenden Patienten (De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004, Trzeciak et al. 2007) und einen unabhängigen Prognoseparameter darstellen (De Backer et al. 2002, Sakr et al. 2004). De Backer und Mitarbeiter (De Backer et al. 2002) beschrieben unter Anwendung der orthogonalen Polarisations-spektral-mikroskopie Veränderungen der sublingualen Mikrozirkulation von septischen Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten und fanden bei den septischen Patienten eine signifikant verminderte Dichte aller Gefäße, eine Reduktion des Anteils perfundierter Kapillaren und eine Zunahme intermittierend perfundierter Gefäße. Die von De Backer et al. beschriebenen Veränderungen waren bei den verstorbenen Sepsispatienten ausgeprägter als bei den überlebenden Mitpatienten, berücksichtigten jedoch nicht den Zeitfaktor (De Backer et al. 2002).

Die Ergebnisse dieser Dissertation, die die kapilläre Perfusion auch im Verlauf betrachtet, stehen in Einklang mit früheren Beobachtungen von Sakr und Mitarbeitern (Sakr et al. 2004). Sakr et al. (Sakr et al. 2004) zeigten anhand täglicher Untersuchungen der sublingualen Mikrozirkulation mittels orthogonaler Polarisations-spektral-darstellung bei Patienten im septischen Schock, dass die Persistenz mikrozirkulatorischer Perfusionsstörungen mit der Entwicklung von Multiorganversagen und Tod, eine signifikante Zunahme der kapillären Perfusion im frühen Verlauf mit dem Überleben der Patienten assoziiert war.

Ein Einfluss therapeutischer Maßnahmen auf die Ergebnisse dieser Dissertation wie Volumengabe, mechanische Beatmung und Katecholaminapplikation kann nicht sicher ausgeschlossen werden. Insbesondere eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation durch die Verabreichung von vasokonstriktiven Substanzen wie Noradrenalin, das alle Patienten der Sepsisgruppe im Rahmen der Behandlung der Grunderkrankung erhielten, wird in der Literatur kontrovers beurteilt. Duranteau et al. (Duranteau et al. 1999) zeigten mittels Magentonometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren, dass der Blutfluss der Magenschleimhaut unter der Gabe verschiedener vasoaktiver Substanzen, darunter auch Noradrenalin,

variierte, während LeDoux et al. (LeDoux et al. 2000) bei 10 Patienten mit septischem Schock unter Steigerung des mittleren arteriellen Blutdruckes auf bis zu 85 mmHg infolge titrierter, systemischer Noradrenalinapplikation keine signifikante Änderung des intestinalen $p\text{CO}_2$, gemessen mittels Magentonometrie, beobachteten. Dies werteten die Autoren als Hinweis für unveränderte Durchblutungsverhältnisse im Splanchnikusgebiet unter Applikation des Vasokonstriktors. Parallel hierzu konnten sie (LeDoux et al. 2000) mittels LDF zeigen, dass auch die periphere mikrovaskuläre Perfusion an der Haut des Unterarmes unter steigender Noradrenalingabe nicht beeinträchtigt war. In den Untersuchungen von LeDoux et al. (LeDoux et al. 2000) wurden die Patienten zur Aufrechterhaltung eines adäquaten arteriellen Mitteldruckes mit ähnlichen Dosen von Noradrenalin behandelt wie die Sepsispatienten dieser Studie. Zudem erhielten überlebende und verstorbene Patienten der Sepsisgruppe das Medikament in vergleichbarer Dosierung ($0,3 [0,17-0,73] \mu\text{g/kg/min}$ versus $0,43 [0,25-0,51] \mu\text{g/kg/min}$; $p=0,526$) und wiesen signifikant unterschiedliche Messwerte auf. Diese Studie wurde innerhalb einer Klinik durchgeführt. Alle Patienten der Sepsisgruppe wurden nach demselben Therapieprotokoll für Sepsis behandelt, so dass bedeutsame Abweichungen von den Behandlungsmaßnahmen von Patient zu Patient nicht zu erwarten sind.

7 Schlussfolgerungen

Die kombinierte Anwendung von VLS und LDF ermöglicht eine reproduzierbare Beurteilung der mikrovaskulären Perfusionsverhältnisse bei gesunden Probanden. Operativer Stress induziert eine Blutflussredistribution in der Mikrozirkulation, wobei die Sauerstoffversorgung erhalten bleibt. Bei Patienten im septischen Schock ist die Hämoglobinsauerstoffsättigung im Vergleich zu gesunden Probanden bei unverändertem Blutfluss vermindert, was auf einen erhöhten zellulären Sauerstoffverbrauch hindeutet. Eine frühzeitige Steigerung des mikrovaskulären Blutflusses und vermehrte Sauerstoffausschöpfung im Verlauf kennzeichnet die überlebenden Patienten mit septischem Schock und scheint auf der Grundlage einer verbesserten mikrovaskulären Perfusion und eines gesteigerten zellulären Metabolismus für die Prognose bedeutsam zu sein.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung mikrozirkulatorischer Störungen in der Pathophysiologie des septischen Schockes und weisen auf den potentiellen Stellenwert der kombinierten Anwendung von Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Fluss-Verfahren in der Untersuchung der Mikrozirkulation dieser kritisch kranken Patienten hin. Zur Evaluation der Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Maßnahmen könnte dieses Verfahren künftig eine wertvolle Hilfestellung bieten.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

Aird WC. 2002. Endothelial cell dynamics and complexity theory. *Crit Care Med*, 30:S180–S185.

Aird WC. 2003. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*, 101:3765–3777.

Amaral A, Opal SM, Vincent JL. 2004. Coagulation in sepsis. *Intensive Care Med*, 30:1032–1040.

Andonegui G, Trevani AS, Lopez DH, Raiden S, Giordano M, Geffner JR. 1997. Inhibition of human neutrophil apoptosis by platelets. *J Immunol*, 158:3372–3377.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29:1303–1310.

Angus DC, Wax RS. 2001. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med*, 29:S109–S116.

Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC. 1995. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med*, 23:265–271.

Astiz ME, Tilly E, Rackow ED, Weil MH. 1991. Peripheral vascular tone in sepsis. *Chest*, 99:1072–1075.

Bärlocher F. 1999. Biostatistik. Praktische Einführung in Konzepte und Methoden. Erste Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Bain DS, Ferguson-Pell MW. 1999. Fluorescent strip-lights as a source of error in tissue reflectance spectroscopy. *Med Eng Phys*, 21:241–245.

Baskurt OK, Meiselman HJ. 1998. Activated polymorphonuclear leukocytes affect red blood cell aggregability. *J Leukoc Biol*, 63:89–93.

Bauer A, Bruegger D, Christ F. 2005. Mikrozirkulatorisches Monitoring der Sepsis. *Anaesthesist*, 54:1163–1175.

Beasley D, Eldridge M. 1994. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha synergistically induce NO synthase in rat vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 266:R1197–R1203.

Beckert S, Witte MB, Königsrainer A, Coerper S. 2004. The impact of the Micro-Lightguide O2C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 27:2863–2867.

Benaron DA, Parachikov IH, Friedland S, Soetikno R, Brock-Utne J, van der Starre PJ, Nezhat C, Terris MK, Maxim PG, Carson JJ, Razavi MK, Gladstone HB, Fincher EF, Hsu CP, Clark FL, Cheong WF, Duckworth JL, Stevenson DK. 2004. Continuous, noninvasive, and localized microvascular tissue oximetry using visible light spectroscopy. *Anesthesiology*, 100:1469–1475.

Berliner AS, Shapira I, Rogowski O, Sadees N, Rotstein R, Fusman R, Avitzour D, Cohen S, Arber N, Zeltser D. 2000. Combined leukocyte and erythrocyte aggregation in the peripheral venous blood during sepsis. An indication of commonly shared adhesive protein(s). *Int J Clin Lab Res*, 30:27–31.

Bishop JJ, Nance PR, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. 2001. Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280:H222–H236.

Boczkowski J, Vicaut E, Aubier M. 1992. In vivo effects of Escherichia coli endotoxemia on diaphragmatic microcirculation in rats. *J Appl Physiol*, 72:2219–2224.

Boekstegers P, Weidenhöfer S, Kapsner T, Werdan K. 1994. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 22:640–650.

Boerma EC, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. 2007. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care Med*, 35:1055–1060.

Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. 1997. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood*, 89:2429–2442.

Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. 1999. Endothelial cells undergoing apoptosis become proadhesive for nonactivated platelets. *Blood*, 93:3831–3838.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101:1644–1655.

Bonner R, Nossal R. 1981. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. *Appl Opt*, 20:2097–2107.

Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. 2002. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*, 360:219–223.

Burton AC. 1965. *Physiology and biophysics of the circulation*. First Edition. Chicago, Illinois: Year Book Medical Publishers Inc.

Buwalda M, Ince C. 2002. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med*, 28:1208–1217.

Chance B. 1991. Optical method. *Annu Rev Biophys Biophys Chem*, 20:1–28.

Christ F, Gamble J, Gartside IB, Kox WJ. 1998. Increased microvascular water permeability in patients with septic shock, assessed with venous congestion plethysmography (VCP). *Intensive Care Med*, 24:18–27.

Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt AM, Stern DM. 1998. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 91:3527–3561.

Cohen ES, Hollenberg SM. 2001. Tissue oxygenation and sepsis. *Crit Care Med*, 29:1479–1480.

Cohen J. 2002. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420:885–891.

Cohen JA. 1960. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*, 20: 37–46.

Collins DM, McCullough WT, Ellsworth ML. 1998. Conducted vascular responses: communication across the capillary bed. *Microvasc Res*, 56:43–53.

Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ Jr, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA. 1996. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA*, 276:889–897.

Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL. 2006. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med*, 32:516–523.

Crouser ED. 2004. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion*, 4:729–741.

Crouser ED, Julian MW, Dorinsky PM. 1999. Ileal VO₂-DO₂ alterations induced by endotoxin correlate with severity of mitochondrial injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 160:1347–1353.

Crouser ED, Julian MW, Weisbrode SE, Dorinsky PM. 1996. Acid aspiration results in ileal injury without altering ileal V(O₂)-D(O₂) relationships. *Am J Respir Crit Care Med*, 153:1965–1971.

Crouser ED, Julian MW, Weisbrode SE, Dorinsky PM. 1997a. Endotoxin-induced ileal Vo₂-Do₂ alterations do not correlate with the severity of ileal injury. *J Crit Care*, 12: 83–91.

Crouser ED, Julian MW, Weisbrode SE, Dorinsky PM. 1997b. Ischemia/reperfusion injury to the ileum does not account for the ileal VO₂-DO₂ alterations induced by endotoxin. *J Crit Care*, 12:200–207.

Dantzker DR. 1993. Adequacy of tissue oxygenation. *Crit Care Med*, 21:S40–S43.

De Backer D, Creteur J, Dubois MJ Sakr Y, Koch M, Verdant C, Vincent JL. 2006. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med*, 34:403–408.

De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. 2002. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:98–104.

De Backer D, Dubois MJ. 2001. Assessment of the microcirculatory flow in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*, 7:200–203.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. 2004. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 32:858–873.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. 2008. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 36:296–327.

Dhillon SS, Mahadevan K, Bandi V, Zheng Z, Smith CW, Rumbaut RE. 2005. Neutrophils, nitric oxide, and microvascular permeability in severe sepsis. *Chest*, 128:1706–1712.

Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. 2007. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*, 35:1244–1250.

Drost EM, Kassabian G, Meiselman HJ, Gelmont D, Fisher TC. 1999. Increased rigidity and priming of polymorphonuclear leukocytes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 159:1696–1702.

Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, Vicaut E, Anguel N, Richard C, Samii K. 1999. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med*, 27:893–900.

Eipel C, Bordel R, Nickels RM, Menger MD, Vollmar B. 2004. Impact of leukocytes and platelets in mediating hepatocyte apoptosis in a rat model of systemic endotoxemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 286:G769–G776.

Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. 2002. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282:H156–H164.

- Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. 2005. The microcirculation as a functional system. *Crit Care*, 9:S3–S8.
- Engel C, Brunkhorst FM, Löffler M, Reinhart K. 2007. Diagnose und Epidemiologie der Sepsis. *Ärztebl Thüringen*, 18:414–417.
- Evans T, Carpenter A, Kinderman H, Cohen J. 1993. Evidence of increased nitric oxide production in patients with the sepsis syndrome. *Circ Shock*, 41:77–81.
- Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ. 1996. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res*, 61:190–196.
- Ferguson-Pell M, Haggisawa S. 1995. An empirical technique to compensate for melanin when monitoring skin microcirculation using reflectance spectrophotometry. *Med Eng Phys*, 17:104–110.
- Fiddian-Green RG, Baker S. 1987. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med*, 15:153–156.
- Fink MP. 2001. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*, 17:219–237.
- Fink MP. 2002. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care*, 6:491–499.
- Freedlander SO, Lenhart CH. 1922. Clinical observations on the capillary circulation. *Arch Intern Med*, 29:12–32.
- Friedland S, Soetikno R, Benaron D. 2004. Reflectance spectrophotometry for the assessment of mucosal perfusion in the gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 14:539–553.
- Fujishima S, Aikawa N. 1995. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Med*, 21:277–285.
- Gamble J, Gartside IB, Christ F. 1993. A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. *J Physiol*, 464:407–422.

Gandjbakhche AH, Bonner RF, Arai AE, Balaban RS. 1999. Visible-light photon migration through myocardium in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 277:H698–H704.

Groner W, Winkelman JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG. 1999. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med*, 5:1209–1212.

Gunnnett CA, Chu Y, Heistad DD, Loihl A, Faraci FM. 1998. Vascular effects of LPS in mice deficient in expression of the gene for inducible nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 275:H416–H421.

Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Pusajo J, Wainsztein N, Klein F, Gallesio A, San Roman E, Pacin J, Dorfman B, Dubin A, Schiavi E, Shottender J, Jorge M, Giniger R. 1992. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet*, 339:195–199.

Hajizadeh-Saffar M, Feather JW, Dawson JB. 1990. An investigation of factors affecting the accuracy of in vivo measurements of skin pigments by reflectance spectrophotometry. *Phys Med Biol*, 35:1301–1315.

Harrison DK. 2002. Optical measurement of tissue oxygen saturation. *Int J Low Extrem Wounds*, 1:191–201.

Heard SO, Helsmoortel CM, Kent JC, Shahnarian A, Fink MP. 1991. Gastric tonometry in healthy volunteers: effect of ranitidine on calculated intramural pH. *Crit Care Med*, 19:271–274.

Hoffmann JN, Fertmann JM, Schick K, Mauer M, Wirsching KC, Vollmar B, Menger MD, Jauch KW. 2006. Organversagen Mikrozirkulation: Diagnostik und therapeutische Konsequenzen. *Dtsch Med Wochenschr*, 131:2489–2492.

Hollenberg SM, Broussard M, Osman J, Parrillo JE. 2000. Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res*, 86:774–778.

Hölzle F, Loeffelbein DJ, Nolte D, Wolff KD. 2006. Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *J Craniomaxillofac Surg*, 34:25–33.

Hotchkiss RS, Karl IE. 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 348:138–150.

Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Karl IE. 2002. Endothelial cell apoptosis in sepsis. *Crit Care Med*, 30:S225–S228.

Ince C. 2005. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*, 9:S13–S19.

Ince C, Sinaasappel M. 1999. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med*, 27:1369–1377.

Jaeschke H, Smith CW. 1997. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol*, 61:647–653.

Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Tan I, Scribante J. 1997. Gastric intramucosal pH and blood lactate in severe sepsis. *Anaesthesia*, 52:726–732.

Kessler M, Hoper J, Harrison DK, Skolasinska K, Klovekorn WP, Sebening F, Volkholz HJ, Beier I, Kernbach C, Rettig V. 1984. Tissue O₂ supply under normal and pathological conditions. *Adv Exp Med Biol*, 169:69–80.

Kirschenbaum LA, Aziz M, Astiz ME, Saha DC, Rackow EC. 2000. Influence of rheologic changes and platelet-neutrophil interactions on cell filtration in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 161:1602–1607.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. 1985. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13:818–828.

Knobloch K, Lichtenberg A, Pichlmaier M, Mertsching H, Krug A, Klima U, Haverich A. 2003. Microcirculation of the sternum following harvesting of the left internal mammary artery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 51:255–259.

Knobloch K, Lichtenberg A, Pichlmaier M, Tomaszek S, Krug A, Haverich A. 2005. Palmar microcirculation after harvesting of the radial artery in coronary revascularization. *Ann Thorac Surg*, 79:1026–1030.

- Knobloch K, Tomaszek S, Lichtenberg A, Karc M, Haverich A. 2006. Long-term palmar micro-circulation after radial artery harvesting: an observational study. *Ann Thorac Surg*, 81:1700–1707.
- Kuchenreuther S, Adler J, Schütz W, Eichelbrönnner O, Georgieff M. 1996. The Erlanger Micro-lightguide Photometer: a new concept for monitoring intracapillary oxygen supply of tissue—first results and a review of the physiological basis. *J Clin Monit*, 12:211–224.
- Kvietys PR, Shepherd AP, Granger DN. 1985. Laser-Doppler, H₂ clearance, and microsphere estimates of mucosal blood flow. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 249:G221–G227.
- Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W. 1994. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest*, 94:2077–2083.
- LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. 2000. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*, 28:2729–2732.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270:2957–2963.
- Leung FW, Lo SK, Phan QQ, Leung JW, Yanni GS, Jing J. 1995. Factors influencing reflectance spectrophotometric measurements of gastrointestinal mucosal blood flow. *Gastrointest Endosc*, 41:18–24.
- Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, Briancon S, Nace L, Bollaert PE. 2003a. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*, 31:474–480.
- Levy B, Perrigault PF, Gawalkiewicz P, Sebire F, Escriva M, Colson P, Wahl D, Frederic M, Bollaert PE, Larcan A. 1998. Gastric versus duodenal feeding and gastric tonometric measurements. *Crit Care Med*, 26:1991–1994.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2003b. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29:530–538.

Linsenmann RM. 2004. Noninvasive Durchblutungsmessung an der Gesichtshaut nach Nikotinkonsum mit Hilfe der Laser Doppler Spektroskopie und der Gewebespektrometrie [Dissertation]. Bochum: Ruhr-Universität.

Lux SE. 1979. Dissecting the red cell membrane skeleton. *Nature*, 281:426–429.

Marik PE. 2006. Sublingual capnometry: a non-invasive measure of microcirculatory dysfunction and tissue hypoxia. *Physiol Meas*, 27:R37–R47.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. 2003. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 348:1546–1554.

Marx G. 2003. Fluid therapy in sepsis with capillary leakage. *Eur J Anaesthesiol*, 20:429–442.

McIntyre TM, Prescott SM, Weyrich AS, Zimmerman GA. 2003. Cell-cell interactions: leukocyte-endothelial interactions. *Curr Opin Hematol*, 10:150–158.

Mohandas N, Chasis JA. 1993. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol*, 30:171–192.

Nakagawa Y, Weil MH, Tang W, Sun S, Yamaguchi H, Jin X, Bisera J. 1998. Sublingual capnometry for diagnosis and quantitation of circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 157:1838–1843.

Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaud E. 2001. Microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic and endotoxin shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 164:1526–1530.

Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F. 1996. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 153:191–195.

Neviere RR, Pitt-Hyde ML, Piper RD, Sibbald WJ, Potter RF. 1999. Microvascular perfusion deficits are not a prerequisite for mucosal injury in septic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 276:G933–G940.

Nicholson CD, Schmitt RM, Wilke R. 1985. The effect of acute and chronic femoral artery ligation on the blood flow through the gastrocnemius muscle of the rat examined using laser Doppler flowmetry and xenon-133 clearance. *Int J Microcirc Clin Exp*, 4:157–171.

Nilsson GE, Lindblom P, Palmer B, Vernerström E, Aberg M. 1987. The effect of triglycyl-lysine-vasopressin (terlipressin INN, Glypressin) on skin blood flow, measured with laser Doppler flowmetry, thermography and plethysmography. A dose-response study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 21:149–157.

Nöldge-Schomburg G, Armbruster K, Geiger K, Zander R. 1995. Der Normalwert des intramukosalen CO₂-Partialdruckes (piCO₂). *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 30:S18–S19.

Oberg PA. 1990. Laser-Doppler flowmetry. *Crit Rev Biomed Eng*, 18:125–163.

Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR, Curran RD, Cerra FB, Simmons RL, Peitzman AB. 1991. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg*, 214:621–626.

Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, Trzeciak S, Sherwin R, Holthaus CV, Osborn T, Rivers EP. 2006. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest*, 130:1579–1595.

Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. 2003. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med*, 29:1052–1061.

Pinsky MR. 2004. Dysregulation of the immune response in severe sepsis. *Am J Med Sci*, 328:220–229.

Rensing H, Bauer M. 2001. Multiorganversagen. Mechanismen, klinische Manifestation und Therapiestrategien. *Anaesthesist*, 50:819–841.

Revelly JP, Ayuse T, Brienza N, Fessler HE, Robotham JL. 1996. Endotoxic shock alters distribution of blood flow within the intestinal wall. *Crit Care Med*, 24:1345–1351.

Rhodes A, Boyd O, Bland JM, Grounds RM, Bennett ED. 1997. Routine blood-gas analysis and gastric tonometry: a reappraisal. *Lancet*, 350:413.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. 2001. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345:1368–1377.

Robin ED. 1980. Of men and mitochondria: coping with hypoxic dysoxia. The 1980 J. Burns Amberson Lecture. *Am Rev Respir Dis*, 122:517–531.

Sair M, Etherington PJ, Winlove CP, Evans TW. 2001. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Crit Care Med*, 29:1343–1349.

Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. 2004. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 32:1825–1831.

Schenkman KA, Arakaki LS, Ciesielski WA, Beard DA. 2007. Optical spectroscopy demonstrates elevated intracellular oxygenation in an endotoxic model of sepsis in the perfused heart. *Shock*, 27:695–700.

Segal SS. 2005. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation*, 12:33–45.

Siegemund M, van Bommel J, Ince C. 1999. Assessment of regional tissue oxygenation. *Intensive Care Med*, 25:1044–1060.

Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. 2004. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*, 364:545–548.

Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. 2007. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock*, 27:348–353.

Stücker M, Steinberg J, Memmel U, Avermaete A, Hoffmann K, Altmeyer P. 2001. Differences in the two-dimensionally measured laser Doppler flow at different skin localisations. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 14:44–51.

Taylor BS, Geller DA. 2000. Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock*, 13:413–424.

Temmesfeld-Wollbrück B, Szalay A, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. 1998. Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: partial responsiveness to dopexamine. *Am J Respir Crit Care Med*, 157:1586–1592.

Tenland T, Salerud EG, Nilsson GE, Oberg PA. 1983. Spatial and temporal variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp*, 2:81–90.

Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM. 2007. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med*, 49:88–98.

Vallet B. 2002. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med*, 30:S229–S234.

Vallet B. 2003. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? *Crit Care*, 7:130–138.

Vallet B, Wiel E. 2001. Endothelial cell dysfunction and coagulation. *Crit Care Med*, 29:S36–S41.

VanderMeer TJ, Wang H, Fink MP. 1995. Endotoxemia causes ileal mucosal acidosis in the absence of mucosal hypoxia in a normodynamic porcine model of septic shock. *Crit Care Med*, 23:1217–1226.

Vicenzi MN, Gombotz H, Krenn H, Dorn C, Rehak P. 2000. Transesophageal versus surface pulse oximetry in intensive care unit patients. *Crit Care Med*, 28:2268–2270.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22:707–710.

Vollmar B, Eipel C, Menger MD. 2006. Organdysfunktion und gestörte Mikrozirkulation des septischen Patienten. *Viszeralchirurgie*, 41:11–17.

von Hundelshausen P, Weber KS, Huo Y, Proudfoot AE, Nelson PJ, Ley K, Weber C. 2001. RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation*, 103:1772–1777.

Walter B, Bauer R, Krug A, Derfuss T, Traichel F, Sommer N. 2002. Simultaneous measurement of local cortical blood flow and tissue oxygen saturation by Near infra-red Laser Doppler flowmetry and remission spectroscopy in the pig brain. *Acta Neurochir Suppl* 81:197–199.

Wardell K, Braverman IM, Silverman DG, Nilsson GE. 1994. Spatial heterogeneity in normal skin perfusion recorded with laser Doppler imaging and flowmetry. *Microvasc Res*, 48:26–38.

Weil MH, Nakagawa Y, Tang W, Sato Y, Ercoli F, Finegan R, Grayman G, Bisera J. 1999. Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med*, 27:1225–1229.

Weiss SJ. 1989. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med*, 320:365–376.

Werner J. 1992. Biomathematik und medizinische Statistik: eine praktische Anleitung für Studierende, Doktoranden, Ärzte und Biologen; mit über 90 durchgerechneten Beispielen. Zweite überarbeitete Auflage. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg.

Wong NW, Bondoc EM, Banez VP, Hsu R, Leung JW, Nicholls MG, Leung FW. 1991. Reproducible demonstration of blood flow at duodenal ulcer margins by endoscopic reflectance spectrophotometry. *Gastrointest Endosc*, 37:455–459.

Wunder C, Brock RW, Krug A, Roewer N, Eichelbrönnner O. 2005. A remission spectroscopy system for in vivo monitoring of hemoglobin oxygen saturation in murine hepatic sinusoids, in early systemic inflammation. *Comp Hepatol*, 4:1.

Yodice PC, Astiz ME, Kurian BM, Lin RY, Rackow EC. 1997. Neutrophil rheologic changes in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 155:38–42.

Young JD, Cameron EM. 1995. Dynamics of skin blood flow in human sepsis. *Intensive Care Med*, 21:669–674.

Zander R. 1998. Die arterio-intramukosale CO₂-Partialdruck-Differenz (aiDCO₂). Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 33:S52–S53.

Zijlstra WG, Buursma A, Meeuwssen-van der Roest WP. 1991. Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. Clin Chem, 37:1633–1638.

9 Anhang

9.1 Studien- und Datendokumentationsbögen

9.1.1 Informationsblatt für Patienten, deren Angehörige und Betreuer sowie Probanden

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. K. Reinhart

INFORMATIONSBLETT FÜR PATIENTEN, DEREN ANGEHÖRIGE UND BETREUER SOWIE PROBANDEN

Studie

Wir möchten Sie/Ihren Angehörigen/den von Ihnen betreuten Patienten um die Teilnahme an einer Studie bitten. Dazu sollten Sie wissen, warum diese Studie durchgeführt wird und warum wir Sie/Ihren Angehörigen/den von Ihnen betreuten Patienten um die Teilnahme bitten. Bitte nehmen Sie sich die Zeit, dieses Informationsblatt sorgfältig zu lesen. Fragen Sie den Sie aufklärenden Arzt, falls Sie etwas nicht verstehen oder mehr Informationen wünschen. Nehmen Sie sich Zeit, sich für oder gegen eine Studienteilnahme zu entscheiden.

1. Hintergrund und Zweck der Studie

In den letzten Jahren konnten große Fortschritte in der Überwachung und Behandlung von schwer kranken Patienten erzielt werden. Allerdings war es bis vor kurzer Zeit nicht möglich die Blutversorgung und die Sauerstoffzufuhr und -versorgung auf der Ebene von einzelnen Geweben und Zellen zu beurteilen. Die Herstellung und Aufrechterhaltung einer ausreichenden Blut- und Sauerstoffversorgung ist jedoch unabdingbar als Grundlage für die Wirksamkeit vieler therapeutischer Maßnahmen. Mit einem neuen Verfahren, dass in dieser Studie getestet werden soll, ist es möglich den Blutfluss und die Sauerstoffversorgung im Gewebe an der Körperoberfläche schmerzfrei zu beurteilen und so Informationen zu gewinnen, die eventuell eine, auf die individuellen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten besser abgestimmte, intensivmedizinische Therapie (z.B. Bluttransfusionen) ermöglichen könnten.

2. Wer führt die Studie durch?

Die Studie wird von den Intensivstationen unseres Klinikums durchgeführt. Die Studie entstand auf Eigeninitiative intensivmedizinisch tätiger Ärzte, da die Klärung dieser Fragestellung für die tägliche Behandlung unserer Patienten von Bedeutung ist.

3. Müssen Sie/Ihr Angehöriger/der von Ihnen betreute Patient an der Studie teilnehmen?

Es gibt absolut keine Verpflichtung für Sie/Ihren Angehörigen/für den von ihnen betreuten Patienten, an diesem Forschungsprojekt teilzunehmen. Ihre Zustimmung oder Ablehnung wird in keiner Weise Ihre Behandlung bzw. die Behandlung Ihres Angehörigen/des von Ihnen betreuten Patienten beeinflussen.

4. Was geschieht, wenn Sie der Studienteilnahme zustimmen?

Wenn Sie sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklären, erfolgt die Untersuchung im Verlauf des stationären Aufenthalts mittels kleiner Sonden an der Mundschleimhaut oder am Daumenballen nach der Anlage und dem Aufpumpen einer Blutdruckmanschette am Oberarm.

5. Besteht ein Risiko?

Es besteht kein Risiko, da die verwendeten Methoden nicht invasiv und schmerzfrei sind.

6. Haben Sie/Ihr Angehöriger/der von Ihnen betreute Patient einen Vorteil von der Studienteilnahme?

Einen direkten Vorteil können wir Ihnen/Ihrem Angehörigen/dem von Ihnen betreuten Patienten nicht versprechen. Auf jedem Fall tragen Sie mit Ihrem Einverständnis dazu bei, die Versorgung auf der Intensivstation künftig zu verbessern.

7. Werden die persönlichen Daten vertraulich behandelt?

Studiendaten werden elektronisch gespeichert. Nur die Prüfarzte sowie autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der zuständigen Überwachungsbehörde dürfen in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der Studien notwendig ist. Die Prüfarzte unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Alle Studienpartner, die nicht an der medizinischen Versorgung beteiligt sind, bekommen nur Studiendaten zur Ansicht, die keine persönlichen Daten mehr enthalten. In den wissenschaftlichen Auswertungen und Veröffentlichungen werden keine Patientennamen genannt werden.

8. Ist die Studienteilnahme freiwillig? Was geschieht, wenn Sie/Ihr Angehöriger/der von Ihnen betreute Patient nicht mehr an der Studie teilnehmen möchte?

Die Studienteilnahme ist freiwillig. Sie können Ihr gegebenes Einverständnis jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen, ohne dass dies für Sie Auswirkungen auf die Versorgung oder Behandlung hätte. Ihren Wunsch nimmt jeder Stationsarzt entgegen oder Sie wenden sich an eine der unten stehenden Telefonnummern. In diesem Fall werden alle Studiendaten vernichtet.

9. Was bedeutet mein Einverständnis?

Wenn Sie der Studienteilnahme zustimmen, dann werden Sie gebeten eine Einverständniserklärung zu unterschreiben. Mit Ihrer Unterschrift geben Sie keine Patientenrechte auf. Ihre Zustimmung zu der oben genannten Studie ist ein wertvoller Beitrag für die Wissenschaft. Wir möchten uns dafür bedanken, dass Sie eine Studienteilnahme in Erwägung ziehen. Das Studienpersonal wird Ihnen Ihre Fragen gerne beantworten.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an: OA Dr. Stefan Klinzing und Dr. Yasser Sakr.

Sie erhalten dieses Informationsblatt für Ihre Unterlagen zusammen mit einem Exemplar „Einverständniserklärung zur Studienteilnahme“.

9.1.2 Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. K. Reinhart

Studie: Beurteilung der kleinsten Blutgefäße (Mikrozirkulation) mittels zweier nichtinvasiver Untersuchungsverfahren im Verlauf der Behandlung von Intensivpatienten

Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

1. Ich bestätige, dass ich das Informationsblatt für die oben genannte Studie gelesen und verstanden habe. Ich hatte die Gelegenheit, Fragen zu stellen.
2. Ich habe verstanden, dass die Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen von meiner Einwilligung zurücktreten kann, ohne dass die medizinische Versorgung davon beeinflusst wird.
3. Ich habe verstanden, dass das Studienpersonal Daten aus meiner Krankenakte/der Krankenakte meines Angehörigen/der von mir betreuten Person in anonymer Form erhebt und elektronisch speichert. Daher erteile ich meine Erlaubnis, dass diese Personen Einsicht in meine Krankenakte/die Krankenakte meines Angehörigen/der von mir betreuten Person erhalten dürfen. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass gegebenenfalls ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studien notwendig ist. Auch bei diesem Verfahren bleibt die Anonymität gewahrt.
4. Ich stimme der Teilnahme an der oben genannten Studie zu.

..... Name des Patienten/der Patientin Datum Unterschrift des Patienten/ der Patientin/des Angehörigen/ des Betreuers
..... Aufklärender Arzt Datum Unterschrift des Arztes

Ein Exemplar für den Patienten/die Patientin/Angehörigen/Betreuer, ein Exemplar für die Studienunterlagen.

9.1.3 Aufnahmebögen für Probanden und Patienten

Probandenaufnahmebogen

ID:
Geburtsdatum: __ / __ / ____
Alter: __ Jahre
Geschlecht: M / W
Körpergröße: ____ cm
Körpergewicht: ____, _ kg
BMI: __, _ kg/m²
Vorerkrankungen:

Dauermedikation:

Raucher: J/ N
Pack years:
Alkohol:

– Messung 1 –

Datum:
Uhrzeit:
Parameter:
Raumtemperatur: ____, _ °C
Hauttemperatur: ____, _ °C
Axill. Temp: ____, _ °C
Blutdruck: ____ / ____ mmHg
HF: ____ /min

– Messung 2 –

Datum:
Uhrzeit:
Parameter:
Raumtemperatur: ____, _ °C
Hauttemperatur: ____, _ °C
Axill. Temp: ____, _ °C
Blutdruck: ____ / ____ mmHg
HF: ____ /min

Patientenaufnahmebogen

Datum: __/__/____

Patient:

ID:

Gruppe: <input type="checkbox"/> ICU Sepsis <input type="checkbox"/> ICU nonSepsis	
Studienbeginn: __/__/____	
Alter: __ __ Jahre	Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
Grösse: __ __ cm	Gewicht: __ __ , __ kg
Hauptdiagnose bei Aufnahme: ICD-10:	
Nebendiagnose(n): 1) ICD-10:	
2) ICD-10:	
3) ICD-10:	
4) ICD-10:	
Art der Admission: <input type="checkbox"/> internistisch <input type="checkbox"/> chirurgisch: <input type="checkbox"/> elektiv <input type="checkbox"/> Notfall	
Eingriff am: __/__/____ Art des Eingriffs:	
Severity Scores bei Aufnahme: APACHE II: __ SAPS II: __ __	
SOFA: __ GCS: __	
Komorbidität: <input type="checkbox"/> COPD	
<input type="checkbox"/> Malignom: <input type="checkbox"/> solid <input type="checkbox"/> metastasierend <input type="checkbox"/> hämatologisch	
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus: seit __ __ Jahren	
<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz (NYHA III–IV)	
<input type="checkbox"/> Nierenversagen: <input type="checkbox"/> akut <input type="checkbox"/> chronisch	
<input type="checkbox"/> Abusus: <input type="checkbox"/> Alkohol <input type="checkbox"/> Nikotin <input type="checkbox"/> andere:	
<input type="checkbox"/> Immunsuppression <input type="checkbox"/> Steroidtherapie	
Intensivstationäres Ergebnis:	
Entlassdatum: __/__/____ Uhrzeit: __ : __	
<input type="checkbox"/> Normalstation	<input type="checkbox"/> Intermediärstation
<input type="checkbox"/> andere Intensivstation	<input type="checkbox"/> anderes Krankenhaus/ Pflegeeinrichtung
<input type="checkbox"/> Versterben	<input type="checkbox"/> Anderes:
Ergebnis des Krankenhausaufenthalts	
Entlassdatum: __/__/____	
<input type="checkbox"/> lebend	<input type="checkbox"/> verstorben

9.1.4 Verlaufsbogen klinisch-laborchemischer Parameter für Patienten

ID:	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
SOFA							
Körpertemperatur °C							
Hämoglobin (mmol/l)							
Hämatokrit (%)							
Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$)							
Leukozyten (Gpt/l)							
Quick (%)							
aPTT (s)							
CRP (mg/l)							
PCT ($\mu\text{g/l}$)							
PaO ₂ / FiO ₂ (mmHg)							
Hämodialyse	J / N	J / N	J / N	J / N	J / N	J / N	J / N
Hämofiltration	J / N	J / N	J / N	J / N	J / N	J / N	J / N
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)							
Harnstoff ($\mu\text{mol/l}$)							
Urinausfuhr (ml)							
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)							
Laktat (mmol/l)							
PiCCO	J / N	J / N	J / N	J / N	J / N	J / N	J / N
Analgesedierung							
1 Med/Dos							
2 Med/Dos							
3 Med/Dos							
Vasopressoren (Dosis)							
Noradrenalin							
Dopamin							
Vasopressin							
Dobutamin							
Adrenalin							
Andere							
Vasodilatoren (Dosis)							
Hydrocortison (Dosis)							
HF (l/min)							
RR systolisch (mmHg)							
RR diastolisch (mmHg)							
MAD (mmHg)							
HZV (l/min)							
ZVD (mmHg)							
pH							
HCO ₃ (mmol/l)							
PO ₂ (kPa)							
PCO ₂ (kPa)							
SaO ₂ (%)							
Base Excess (mmol/l)							
ScO ₂ (%)							
SvO ₂ (%)							
Beatmungsmodus							
PEEP							
Spitzendruck							
Mitteldruck							
Atemzugvolumen (l/min)							
Atemfrequenz (min^{-1})							

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Messgerät O2C [®] mit LF-2 Flachsonde und Kalibrationseinheit (LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland).	19
Abbildung 2:	Gerätebildschirm des O2C [®] (LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) während einer Beispielmessung.	20
Abbildung 3:	LF-2 Flachsonde [®] mit Silikonapplikator (LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland).	22
Abbildung 4:	Flow der oberflächlichen Mundschleimhaut (2 mm) der Probandengruppe und der Intensivkontrollgruppe an Tag 1 im Vergleich.	34
Abbildung 5:	Flow der tiefen Mundschleimhaut (6 mm) der Probandengruppe und der Intensivkontrollgruppe an Tag 1 im Vergleich.	35
Abbildung 6:	μHbO_2 der tiefen Mundschleimhaut (6 mm) der Probandengruppe und der Sepsisgruppe an Tag 1 im Vergleich.	37
Abbildung 7:	μHbO_2 der oberflächlichen Mundschleimhaut (2 mm) überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe an Tag 1 im Vergleich.	41
Abbildung 8:	Zeitlicher Verlauf des Flow der oberflächlichen Mundschleimhaut (2 mm) überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe innerhalb der ersten Woche nach Einsetzen des septischen Schockes.	42
Abbildung 9:	Zeitlicher Verlauf der μHbO_2 der oberflächlichen Mundschleimhaut (2 mm) überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe innerhalb der ersten Woche nach Einsetzen des septischen Schockes.	43
Abbildung 10:	Zeitlicher Verlauf der μHbO_2 der tiefen Mundschleimhaut (6 mm) überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe innerhalb der ersten Woche nach Einsetzen des septischen Schockes.	44
Abbildung 11:	Zeitlicher Verlauf des Flow der tiefen Mundschleimhaut (6 mm) überlebender und verstorbener Patienten der Sepsisgruppe innerhalb der ersten Woche nach Einsetzen des septischen Schockes.	45

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgewählte demographische Daten der Studiengruppen	28
Tabelle 2: Ausgewählte Charakteristika der Intensivkontrollgruppe und der Sepsisgruppe an Tag 1	29
Tabelle 3: Charakteristika der Probandengruppe	30
Tabelle 4: Reliabilität der Mikrozirkulationsparameter der Probandengruppe	31
Tabelle 5: Klinische und laborchemische Parameter der Studiengruppen an Tag 1	32
Tabelle 6: Mikrozirkulationsparameter der Probandengruppe und der Intensivkontrollgruppe an Tag 1	33
Tabelle 7: Mikrozirkulationsparameter der Probandengruppe und der Sepsisgruppe an Tag 1	36
Tabelle 8: Korrelation der Mikrozirkulationsparameter mit Parametern der Makrohämodynamik, Hämoglobinkonzentration und Hämatokritwert	38
Tabelle 9: Klinische und laborchemische Parameter der überlebenden und verstorbenen Patienten der Sepsisgruppe	39
Tabelle 10: Mikrozirkulationsparameter der überlebenden und verstorbenen Patienten der Sepsisgruppe an Tag 1	40

9.4 Danksagung

Für die Überlassung dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med. G. Marx, dem Direktor der Klinik für Operative Intensivmedizin Erwachsene und Interdisziplinäre Intermediate Care – Operativer Teil des Universitätsklinikums der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, der mir stets ein verständnisvoller Ansprechpartner war und durch seine konstruktive Kritik einen wesentlichen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit trägt.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. K. Reinhart, dem Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dr. med. Yasser Sakr für die Anleitung bei der Durchführung der Untersuchungen auf den Intensivstationen in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena und für die tüchtige Unterstützung bei der Statistik sowie Auswahl und Auswertung des Datenmaterials.

Danken möchte ich auch den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation (IMSID) des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Dr. h.c. H. Witte für die freundliche Unterstützung in statistischen Fragen.

Herrn Dr. med. T. Simon, Herrn Dr. med. S. Klinzing und Frau I. Witte danke ich recht herzlich für die freundliche Unterstützung in praktischen Belangen, bei denen Sie mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Meinen lieben Eltern danke ich für ihren familiären Rückhalt, ihre Kraft und Zeit sowie emotionale Unterstützung in jeder Lebenslage.

9.5 Curriculum vitae

Persönliche Angaben

Name, Vorname: Gath, Veronika
Wohnhaft in: 07743 Jena, Arvid-Harnack-Straße 9
Geburtsdatum: 17. Oktober 1981
Geburtsort: Bad Langensalza

Schulbildung

09/1988–08/1991 Karl-Marx Oberschule, Bad Langensalza
09/1991–08/1992 Grundschule an der Poststraße, Bad Langensalza
09/1992–08/2000 Salza-Gymnasium, Bad Langensalza
Abschluss: Abitur

Auslandsaufenthalt

08/2000–09/2001 Au Pair Tätigkeit in Framingham, Massachusetts, U.S.A.

Hochschulstudium

10/2001–04/2004 Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
04/2004–02/2007 Klinisches Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
02/2007–01/2008 Praktisches Jahr
11/2008 Abschluss des Humanmedizinstudiums – Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit

seit 03/2009 Assistenzärztin Innere Medizin Zentralklinik Bad Berka GmbH

9.6 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe, und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Prof. Dr. med. G. Marx, Dr. Dr. med. Y. Sakr,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertationsschrift eingereicht habe.

Jena, 17.03.2011

Veronika Gath